

Pokyn ÚSKVBL/INS/VYR/-03/2008

Pokyny pro správnou výrobní praxi – revize Doplněk 1 Výroba sterilních léčivých přípravků

Platnost od: 1. března 2009
Platnost do: není omezeno
Mění a doplňuje: -
Zrušuje/nahrazuje: ÚSKVBL/VYR-1/2003

Hlavní změny v rámci revidované verze:

- tabulka pro klasifikaci čistých prostor a navazující text,
- pokyny pro simulace aseptických postupů plnění,
- pokyny pro monitorování biozátěže,
- pokyny pro pertlování lékovek.

Revidovaný Doplněk 1 by měl být implementován do 1.3.2009, vyjma podmínek pro pertlování, které by měly být implementovány do 1.3.2010.

DOPLNĚK 1 – VÝROBA STERILNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Zásady

Výroba sterilních léčivých přípravků je podřízena speciálním požadavkům k minimalizaci rizika mikrobiální a částicové kontaminace a kontaminace pyrogenními látkami. Velmi záleží na dovednosti, zacvičení a zodpovědném postoji příslušných pracovníků. Jištění jakosti zde má mimořádnou důležitost a při tomto typu výroby musí být důsledně dodržovány pečlivě stanovené a validací ověřené pracovní postupy.

Při zajištění sterility a ostatních jakostních parametrů nesmí být spoléháno pouze na závěrečné výrobní postupy (např. sterilizace, filtrace filtrem zachycujícím mikroorganismy) nebo na zkoušení konečného přípravku.

Poznámka: Tento pokyn neuvádí podrobné metody pro stanovení mikrobiologické a částicové čistoty vzduchu, povrchů atd., uvádějí odkazy na jiné předpisy, jako jsou EN/ISO normy.

Obecně

1. Výroba sterilních přípravků musí probíhat v čistých prostorech, přístupných pouze propustmi pro zaměstnance a/nebo pro zařízení a materiály. Čisté prostory mají být udržovány v souladu s vhodným standardem čistoty a má do nich být přiváděn vzduch, který prošel filtry přiměřené účinnosti.
2. Různé činnosti, jako příprava výchozích látek a primárních obalových materiálů, vlastního přípravku a plnění, mají probíhat v oddělených prostorech v rámci čistých prostor. Výrobní činnost lze rozdělit do dvou skupin: za první na ty, kde produkt je terminálně sterilizován (v konečných obalech) a za druhé na ty, které jsou prováděny za aseptických podmínek v některých nebo ve všech stupních výroby.
3. Čisté prostory pro výrobu sterilních přípravků jsou klasifikovány podle požadovaných charakteristik prostředí. Každá výrobní činnost vyžaduje přiměřenou úroveň čistoty prostředí za

provozu, aby bylo minimalizováno riziko mikrobiální nebo částicové kontaminace produktu nebo zpracovávaných materiálů.

Aby bylo dosaženo požadovaných podmínek ve stavu "za provozu", mají být tyto prostory navrženy tak, že bude dosaženo určité definované úrovně čistoty vzduchu ve stavu "za klidu". Stav "za klidu" je stav, ve kterém jsou zcela nainstalována výrobní zařízení a tato zařízení jsou v provozu bez přítomnosti zpracovávaného produktu a obalového materiálu, a nejsou zde přítomni žádní pracovníci. Stav "za provozu" je stav, kdy výrobní zařízení jsou v běžném provozu s předepsaným počtem pracovníků.

Stav „za provozu“ a „za klidu“ by měl být definován pro každou místnost nebo výrobní místo.

Pro výrobu sterilních léčivých přípravků jsou rozlišovány 4 třídy:

Třída A: Pracovní prostor pro vysoce rizikové činnosti, např. plnění míst, zásobník pro zátky, otevřené ampule a lahvičky, provádění aseptického propojení. Běžně jsou tyto podmínky zajišťovány vzduchotechnickými systémy s laminárním prouděním vzduchu. Systémy laminárního proudění vzduchu mají zajišťovat homogenní rychlost proudění vzduchu v rozsahu 0,36 – 0,54 m/s (doporučená hodnota) v pracovním místě v případě otevřeného pracovního prostředí. Zachování laminarity proudění má být prokázáno a validováno.

Stejnoseměrné proudění a nižší rychlost proudění je přípustné v uzavřených izolátorech nebo boxech.

Třída B: Pro aseptickou přípravu a plnění, prostor obklopující prostředí třídy A.

Třída C a D: Čisté prostory pro provádění méně kritických činností ve výrobě sterilních přípravků.

Klasifikace čistých prostor a zařízení

4. Čisté prostory a zařízení by měly být klasifikovány v souladu s EN ISO 14644-1. Klasifikace by měla být jasně oddělena od provozního monitorování čistých prostor. Maximálně přípustný počet částic pro každou třídu čistoty je dán v následující tabulce:

Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic/m ³ o velikosti rovné nebo větší			
	Za klidu		Za provozu	
	0,5 μm	5,0 μm	0,5 μm	5,0 μm
A	3520	20	3 520	20
B	3520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nedefinováno	nedefinováno

5. Pro klasifikaci prostor třídy čistoty A je minimální objem vzorku 1 m³ pro každé vzorkované místo. Pro třídu čistoty A je předepsán limit pro částice $\geq 5,0 \mu\text{m}$ podle ISO 4.8. Pro třídu čistoty B (za klidu) je pro obě velikosti částic určen limit podle ISO 5. Pro třídu C (za klidu a za provozu) jsou limity stanoveny podle ISO 7 a ISO 8. Pro třídu D (za klidu) je limit stanoven podle ISO 8. Pro účely klasifikace norma EN/ISO 14644-1 definuje minimální počet vzorkovacích míst a velikost vzorků na základě limitů pro největší velikost částic pro danou třídu čistoty a metody vyhodnocení získaných dat.

6. Pro účely klasifikace by měly být použity přenosné čítače částic s krátkou délkou trubice (s ohledem na relativně vysokou precipitaci částic $\geq 5.0\mu\text{m}$ v případě vzdáleného vzorkovacího systému s dlouhou délkou trubice). Isokinetická vzorkovací sonda by měla být použita v případě stejnosměrného proudění.

7. Klasifikace za provozu může být provedena během normálních operací, simulovaných operací nebo během simulace aseptických výrobních postupů (media fill), za použití kombinace nejhorších okolností (worst-case simulation). Norma EN ISO 14644-2 poskytuje pokyny pro testování k prokázání neustálé shody s definovanou klasifikací čistého prostoru.

Monitoring čistých prostor a zařízení

8. Čisté prostory a zařízení by měly být pravidelně monitorovány za provozu a výběr monitorovacích míst by měl být založen na analýze rizik a výsledcích získaných během klasifikace prostor a zařízení.

9. V třídě čistoty A by mělo být prováděno monitorování částic po celou dobu trvání kritických procesů, včetně montáže zařízení, vyjma situací, kdy jsou emitovány částice, které by mohly poškodit čítač částic a nebo představují riziko (živé organismy, radiofarmaka apod.). V těchto případech je nutné provádět monitorování před vznikem rizik. Monitorování má být prováděno také během simulací aseptických procesů. V třídě čistoty A má být monitorování prováděno s takovou frekvencí a při vhodné velikosti vzorku tak, aby byly podchyceny veškeré zásahy, přechodné události a poruchy a zajištěno spuštění alarmu při překročení varovných limitů. Je přijatelné, že není možné vždy prokázat nízkou hladinu částic $\geq 5.0\mu\text{m}$ v místě plnění během vlastního procesu plnění, jestliže dochází k tvorbě částic nebo kapiček samotného produktu.

10. Obdobný systém monitorování by měl být používán i pro třídu čistoty B, avšak četnost vzorkování může být snížena. Důležitost monitorování částic je dána také účinností segregace sousedících prostor třídy čistoty A a B. V třídě čistoty B má být monitorování prováděno s takovou frekvencí a při vhodné velikosti vzorku tak, aby byly podchyceny změny úrovně kontaminace a poruchy a zajištěno spuštění alarmu při překročení varovných limitů.

11. Systém monitorování částic může sestávat z nezávislých čítačů částic, sítě jednotlivých vzorkovacích bodů spojených do jednoho čítače nebo kombinace obou systémů. Vybraný systém musí být vhodný pro uvažovanou velikost částic. Kde je použit vzdálený vzorkovací systém, délka trubice a poloměr ohybů musí být zvažován v souvislosti se ztrátami částic v potrubí. Výběr monitorovacího systému by měl zohlednit přítomnost rizikových materiálů používaných při výrobních operacích – živé organismy, radiofarmaka.

12. Při použití automatických systémů pro monitorování je obvykle velikost vzorku dána rychlostí vzorkování daného systému. Není nezbytné, aby objem vzorku byl stejný jako při formální klasifikaci čistých prostor a zařízení.

13. Pro třídu čistoty A a B má monitorování částic $\geq 5.0\mu\text{m}$ velký význam a je důležitým nástrojem pro včasné odhalení selhání systému. Příležitostný nález částic $\geq 5.0\mu\text{m}$ může být způsoben elektronickým šumem, rozptýleným světlem, koincencí apod. Avšak pravidelně se vyskytující nízký počet částic je indikátor možné kontaminace a měl by být prošetřen. Takový případ může indikovat brzké selhání HVAC systému, selhání plnicího zařízení a může také odhalit špatnou praxi při přípravě zařízení a při rutinních operacích.

14. Limity uvedené v tabulce pro počet částic „za klidu“ mají být dosaženy po 15-20 minutách trvající regeneraci ovzduší (doporučená hodnota) následující po ukončení pracovní činnosti (bez personálu).

15. Monitorování prostor třídy C a D za provozu má být prováděno v souladu s principy řízení rizik. Požadavky a limity pro prostory těchto tříd jsou závislé na povaze prováděných činností, ale požadovaná doba regenerace ovzduší má být dosažena.

16. Ostatní ukazatelé, jako je teplota a relativní vlhkost závisí na produktu a typu prováděných operací. Tyto parametry nesmí negativně ovlivňovat definované standardy čistoty.

17. Příklady činností prováděných v různých třídách čistoty jsou uvedeny v následujících tabulkách (viz. také body 28 až 35):

Třída	Příklady činností pro přípravky sterilizované v konečných obalech (viz body 28-30)
A	plnění přípravků s vysokým rizikem kontaminace
C	příprava roztoků s vysokým rizikem kontaminace, plnění přípravků
D	příprava roztoků a komponent pro následné plnění

Třída	Příklady činností pro aseptické operace (viz bod 12)
A	aseptická příprava a plnění
C	příprava roztoků následně filtrovaných
D	manipulace s komponenty po jejich umytí

18. Při aseptických postupech má být mikrobiologické monitorování četné s využitím takových metod jako jsou spadové metody, objemové vzorkování vzduchu a ověřování kontaminace povrchů pomocí stěrů a otisků. Postupy vzorkování nemají být v rozporu s požadavky na ochranu produktu a prostor před kontaminací. Výsledky monitorování prostředí mají být posuzovány při hodnocení výrobní dokumentace šarže při propouštění šarže hotového přípravku. Povrchy a pracovníci mají být monitorováni po ukončení kritických operací. Další mikrobiologické monitorování je vyžadováno i pro nevýrobní činnosti např. pro validaci systémů, čištění a sanitaci.

19. Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci čistých prostor ve stavu "za provozu":

Třída	Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci (a)			
	Vzorkování vzduchu CFU/m ³	Petriho miska (průměr 90 mm) CFU/4 hod (b)	Kontaktní desky (průměr 55 mm) CFU/deska	Otisk rukavice 5 prstů CFU/rukavice
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Poznámky:

a) V tabulce jsou uváděny průměrné hodnoty.

b) Jednotlivé spadové misky mohou být exponovány méně než 4 hodiny.

20. Pro výsledky monitorování částic a mikroorganismů mají být stanoveny vhodné varovné a akční limity. V předpisové dokumentaci mají být stanovena nápravná opatření v případě překročení těchto limitů.

Technologie izolátorů

21. Využití izolátorové technologie minimalizuje lidské zásahy do výrobních postupů a může znamenat výrazné snížení rizika mikrobiologické kontaminace z prostředí u asepticky vyráběných léčivých přípravků. Existuje mnoho způsobů řešení izolátorů a vstupů do nich. Samotný izolátor a okolní prostředí mají být navrženy tak, aby bylo dosaženo požadované kvality vzduchu pro příslušné třídy čistoty. Izolátory jsou konstruovány z různých materiálů více či méně odolných vůči poškození či netěsnostem. Vstupy do izolátoru se mohou lišit od jednoduchých dveří ke dvojitým se zcela těsným systémem, včetně vestavěného systému sterilizace.

22. Jedním z největších rizik kontaminace je transport materiálů materiálovou propustí izolátoru. Platí, že prostor izolátoru je prostor pro vysoce rizikové postupy, i když ve všech izolátorech není umístěno v pracovní zóně zařízení zajišťující laminární proudění vzduchu.

23. Zařazení prostoru, ve kterém je izolátor umístěn, do příslušné třídy čistoty, závisí na konstrukci izolátoru a jeho použití. Tento prostor má být monitorován a pro aseptické postupy má splňovat požadavky alespoň třídy D.

24. Používání izolátorů má předcházet odpovídající validace. Součástí validace mají být všechny kritické faktory, kterými jsou např. kvalita ovzduší uvnitř a vně (v okolí) izolátoru, sanitace, vstup materiálů do izolátoru, integrita izolátoru.

25. Monitorování má být prováděno pravidelně a jeho součástí má být četná kontrola těsností izolátoru i systému rukávců a rukavic.

"Bottle pack" technologie (Blow/Fill/Seal)

26. Tato technologie využívá automatických výrobních zařízení, ve kterých v jedné kontinuální operaci dochází k vytvoření primárního obalu z termoplastického granulátu, jeho naplnění a uzavření. Tato výrobní zařízení pro aseptické výrobní operace vybavená účinnou vzduchovací sprchou se vzduchem třídy čistoty A mají být umístěna alespoň v prostředí třídy čistoty C, obsluha zařízení má používat oděvy určené pro třídu A/B. Prostředí má splňovat limity pro počet částic a pro počet mikroorganismů ve stavu „za klidu“, „za provozu“ má splňovat limit pro počet mikroorganismů. Výrobní zařízení pro výrobu přípravků sterilizovaných v konečných obalech mají být umístěna alespoň v prostředí třídy čistoty D.

27. Vzhledem k specifikům při používání této technologie by měla být zvláštní pozornost věnována alespoň následujícímu:

- konstrukci zařízení a jeho kvalifikaci,
- validaci a reprodukovatelnosti postupů CIP a SIP,
- čistotě prostředí, které výrobní zařízení obklopuje,
- školení obsluhy zařízení a jeho oblečení,
- zásahům do kritického prostoru zařízení, včetně aseptických postupů spojených s montáží před zahájením plnění.

Výrobky sterilizované v konečných obalech

28. Příprava komponent a většiny přípravků má probíhat alespoň v ovzduší třídy D, aby se snížilo riziko částicové a mikrobiální kontaminace, přiměřené pro následnou filtraci a sterilizaci. U přípravků, kde je vysoké riziko mikrobiální kontaminace, např. léčivý přípravek aktivně podporuje růst mikroorganismů nebo je uchováván po dlouhou dobu před sterilizací, případně léčivý přípravek není připravován v uzavřeném výrobním zařízení, má příprava probíhat v prostředí třídy C.
29. Plnění léčivých přípravků terminálně sterilizovaných má probíhat alespoň v prostředí třídy C.
30. U přípravků, kde je vysoké riziko kontaminace z prostředí, např. plnění probíhá velmi pomalu, nebo primární obaly mají široká hrdla, případně dochází k působení okolního prostředí při plnění po dobu delší než je několik vteřin, má být plnění prováděno v prostředí třídy A s pozadím prostředí alespoň třídy C. Příprava a plnění mastí, krémů, suspenzí a emulzí mají být zpravidla prováděny v prostředí třídy C s následnou terminální sterilizací.

Aseptická příprava

31. S komponentami po jejich umytí má být manipulováno alespoň ve třídě D. S výchozími sterilními surovinami a materiály, nebudou-li následně sterilizovány nebo filtrovány filtrem zachycujícím mikroorganismy, má být zacházeno v prostředí třídy A s pozadím odpovídajícím třídě B.
32. Příprava roztoků, které mají být později sterilizovány filtrací se má provádět v prostředí třídy C; pokud se nebudou filtrovat, má se pracovat v prostředí třídy A s pozadím třídy B.
33. Manipulace s asepticky připravovanými produkty a jejich rozplňování se má provádět v prostředí třídy A s pozadím třídy B.
34. Transport částečně uzavřených primárních obalů s produktem před jejich úplným zazátkováním, které jsou používány např. při lyofilizaci, má být prováděn v prostředí třídy A s pozadím třídy B nebo v uzavřených transportních obalech v prostředí třídy B.
35. Příprava a rozplňování sterilních mastí, krémů, suspenzí a emulzí má probíhat v prostředí třídy A s pozadím třídy B, pokud je při přípravě produkt vystaven vlivu vnějšího prostředí a později se již sterilně nefiltruje.

Pracovníci

36. V čistých prostorech má být přítomen co nejmenší počet pracovníků, toto je zvláště důležité při aseptických postupech. Inspekce a kontroly se mají dle možností provádět z míst mimo čisté prostory.
37. Všichni pracovníci (včetně těch, kteří mají za úkol úklid a údržbu) pracující v čistých prostorech mají projít pravidelným školením v oborech souvisejících se správnými postupy při výrobě sterilních přípravků, včetně hygienických hledisek a základních znalostí z mikrobiologie. Je-li nutné, aby do čistého prostoru vstoupili externí pracovníci, kteří neabsolvovali takový trénink (stavební firmy, nebo pracovníci externí údržby), má být věnována zvláštní pozornost jejich instruktáži a kontrole jejich pohybu.
38. Do čistých prostor pro výrobu sterilních přípravků nemají vůbec vstupovat pracovníci, jejichž činnost je spojena se zpracováním živočišných tkání nebo se zacházením s kulturami

mikroorganismů (pokud nejde o mikroorganismy používané v dané výrobní operaci), pokud se nepodrobí přísným a jednoznačně definovaným postupům pro vstup.

39. Vysoký standard osobní hygieny a čistoty je nezbytný. Pracovníci, kteří se účastní výroby sterilních přípravků mají být poučeni, že musí ohlásit jakoukoliv okolnost, která může způsobit výskyt abnormálního množství nebo druhů kontaminantů. Z těchto důvodů jsou žádoucí pravidelné zdravotní prohlídky. Jak se má postupovat v případě pracovníků, kteří by mohli být zdrojem nežádoucí mikrobiologické kontaminace, musí rozhodnout kompetentní osoba, jež byla takovému rozhodováním pověřena.

40. V čistých prostorech se nemají nosit náramkové hodinky a šperky a pracovníci nemají být nalíčení.

41. Převlékání a umývání má být prováděno v souladu s písemnými postupy navrženými k minimalizaci kontaminace oblečení pro čisté prostory a k minimalizaci zanesení kontaminace do čistých prostor.

42. Oblečení a jeho kvalita musí být přizpůsobeno povaze pracovní činnosti a třídě čistoty. Oděv má být nošen tak, aby byl přípravek chráněn před kontaminací.

43. Popis oblečení pro jednotlivé třídy čistoty:

Třída D: Vlasy a kde je to potřebné i vousy mají být zakryty. Má se používat běžný ochranný oděv a vhodná obuv nebo návleky. Mají být přijata vhodná opatření k vyloučení vnášení kontaminace z vnějšku do čistých prostor.

Třída C: Vlasy a kde je to potřebné i vousy mají být zakryty. Oblečení se sestává z krátkého kabátku a kalhot, nebo z kombinézy, rukávy mají být na zápěstí staženy, kabátek má mít vysoký límec, a na nohou mají být vhodné boty nebo návleky. Z oblečení se nemají uvolňovat prakticky žádná vlákna nebo částice.

Třída A/B: Pokrývka hlavy (kukla) má dokonale zakrývat vlasy a kde je to potřebné i vousy a má být zasunuta pod límec kombinézy. Přes tvář má být nasazena maska, bránící uvolňování kapiček. Na ruku mají mít pracovníci vysterilizované, nepráškové gumové nebo plastové rukavice, a na nohou vysterilizovanou nebo vydezinfikovanou obuv nebo návleky. Spodní konce kalhot mají být zasunuty do obuvi nebo návleků a rukávy kombinézy mají být zasunuty do rukavic. Ochranný oblek nemá prakticky uvolňovat žádná vlákna a částice a má zachycovat částice odloučené z povrchu těla.

44. Vnější oblečení nemá být vnášeno do personálních propustí vedoucích do prostor třídy B a C. Pro každého pracovníka v prostorech třídy A/B má být zajištěn čistý sterilní ochranný oděv (sterilizovaný nebo odpovídajícím způsobem sanitovaný) pro každý jednotlivý pracovní vstup do příslušných prostor. Rukavice se mají pravidelně dezinfikovat během pracovní činnosti. Obličejové roušky a rukavice se mají měnit alespoň po každém přerušení pracovního cyklu.

45. Čištění a následné zacházení s oděvy pro čisté prostory má být prováděno tak, aby se na nich nezachytily další kontaminanty, které by se později mohly uvolňovat. Tyto činnosti mají probíhat podle písemných postupů. Pro tyto oděvy jsou vyžadovány oddělené pračky a sušičky. Nevhodné zacházení s oděvy může poškodit vlákna tkaniny a zvýšit riziko odlučování částic.

Výrobní prostory

46. V čistých prostorech mají být všechny exponované povrchy hladké, nepropustné a neporušené, aby se minimalizovalo uvolňování nebo hromadění částic nebo mikroorganismů a aby umožňovaly opakované používání čisticích a dezinfekčních prostředků.
47. Aby se snížilo usazování prachu a usnadnilo čištění, má být v čistých prostorech minimum vyčnívajících lišt, polic, skříní a zařízení a nemají existovat nečistitelné výklenky. Dveře mají být navrženy tak, aby byla vyloučena nečistitelná místa. Z toho důvodu nejsou žádoucí posuvné dveře.
48. Podhledy mají být utěsněny, aby se zabránilo kontaminaci z prostoru nad nimi.
49. Potrubí, vedení a jiné pomocné vybavení má být instalováno tak, aby nevytvářelo výklenky, neutěsněné otvory a povrchy, které jsou obtížně čistitelné.
50. V prostorech třídy A/B jsou zakázány kanály a výlevky pro odpady. V prostorech jiných tříd mají být mezi zařízeními nebo výlevkou a odpadem umístěny vzduchové zábrany. Podlahové odpady v čistých prostorech nižší třídy mají být vybaveny sifony nebo vodní uzávěrou k zabránění zpětného toku.
51. Šatny mají být navrženy jako propusti a používány k fyzickému oddělení různých stupňů převlékání a k minimalizaci mikrobiální a částicové kontaminace ochranného oděvu. Prostor propusti má být účinně vymýván filtrovaným vzduchem. Poslední stupeň propusti ve stavu "za klidu" má být stejné třídy čistoty jako prostor, do kterého ústí. Použití oddělených převlékareň pro vstup a výstup do čistých prostor je někdy žádoucí (při zpracování vysoce účinných látek). Zařízení pro umývání rukou mají být používána pouze v prvním stupni propusti.
52. Oboje dveře do propusti nemají být otevřeny současně. Má se používat systém vzájemné blokace dveří nebo má být v činnosti varovné zařízení světelné a nebo zvukové, které má zabránit současnému otevření více než jedné dveří.
53. Přiváděný filtrovaný vzduch má vytvářet přetlak a proud vzduchu oproti okolním prostorům nižší třídy za všech výrobních podmínek. Prostor má být tímto filtrovaným vzduchem účinně promýván. Přilehlé prostory odlišných tříd mají mít tlakový rozdíl 10-15 Pa (doporučená hodnota). Zvláštní pozornost má být věnována ochraně místa největšího ohrožení, tj. kde je působení ovzduší vystaven nechráněný produkt, resp. čisté komponenty, které s produktem přijdou do přímého styku. Jednotlivá doporučení týkající se přiváděného vzduchu a tlakových rozdílů mohou vyžadovat změnu tam, kde jsou nutně přítomny takové materiály, jako jsou patogeny, vysoce toxické, radioaktivní, živé virové nebo bakteriální materiály nebo přípravky. Pro některé činnosti může být nutná dekontaminace výrobních prostor, zařízení a úprava vzduchu, který je odsáván z čistých prostor.
54. Má být prokázáno, že profily proudění vzduchu nepředstavují riziko kontaminace, tj. má být zabezpečeno, aby proudění vzduchu neroznášelo částice z pracovníků, pracovních postupů nebo zařízení do zóny s největším rizikem pro přípravku.
55. Varovný systém má indikovat selhání přívodu vzduchu. Indikátory tlakových rozdílů mají být umístěny mezi prostory, kde jsou tyto rozdíly důležité. Tyto tlakové rozdíly mají být pravidelně zaznamenávány nebo jinak dokumentovány.

Zařízení

56. Pásový přepravník nemá procházet přepážkou mezi třídou A nebo B a prostorem nižší třídy čistoty, pokud není dopravníkový pás průběžně sterilizován (např. ve sterilizačním tunelu).
57. Zařízení, vybavení a servisní obsluha mají být navrženy a instalovány tak, aby se obsluha, údržba a opravy mohly provádět mimo čistý prostor. Jestliže je vyžadována sterilizace, má se provádět, pokud je to možné, po kompletní montáži.
58. Pokud byla údržba zařízení provedena v čistém prostoru, má být prostor přiměřeně vyčištěn, dezinfikován a/nebo sterilizován před zahájením výrobní činnosti, jestliže požadavky na čistotu a aseptické podmínky nebyly během údržby zabezpečeny.
59. Zařízení pro úpravu vody a její distribuci mají být navržena, konstruována a udržována tak, aby zabezpečovala spolehlivý zdroj vody přiměřené jakosti. Nemá být překračována jejich kapacita. Voda pro injekce má být vyráběna, skladována a distribuována za podmínek, které zabrání růstu mikroorganismů, např. konstantní cirkulaci při teplotě nad 70°C.
60. Veškerá zařízení jako např. sterilizátory, vzduchotechnické systémy, filtry pro plyny, zařízení pro úpravu, přípravu, skladování a distribuci vody mají být předmětem validace a plánované údržby, jejich používání po předchozí úpravě a údržbě má být schvalováno.

Sanitace

61. Sanitace čistých prostor je důležitá. Čisté prostory mají být důkladně čištěny podle písemných předpisů. Používají-li se dezinfekční prostředky, má se používat více než jeden druh. Monitorování má být prováděno pravidelně, aby byl odhalen rozvoj rezistentních kmenů.
62. Dezinfekční přípravky a detergenty mají být kontrolovány na mikrobiální kontaminaci. Jejich roztoky se mají uchovávat jen v předem dobře vyčištěných zásobních nádobách a pokud se tyto roztoky nesterilizují, mají být skladovány pouze po definovanou dobu. Dezinfekční látky a detergenty používané v prostorech třídy A a B mají být před použitím sterilní.
63. Vykuřování čistých prostor může účinně napomáhat omezení mikrobiální kontaminace v nepřístupných místech.

Výrobní postupy

64. Opatření k minimalizaci kontaminace mají být prováděna během všech stádií procesu, včetně postupů předcházejících sterilizaci.
65. Přípravky mikrobiálního původu se nemají zpracovávat nebo rozplňovat v prostorech určených pro přípravu jiných léčivých přípravků, avšak vakcíny z mrtvých organismů nebo bakteriální extrakty mohou být rozplňovány po inaktivaci ve stejných prostorech, kde se zpracovávají jiné sterilní přípravky.
66. Validace aseptických postupů má zahrnovat simulaci výrobního procesu (PST – process simulation test) s použitím živné půdy (media fill). Výběr živné půdy je dán lékovou formou léčivého přípravku, a dále selektivitou, čírostit, koncentrací a schopností sterilizace živné půdy.
67. Test simulace výrobního procesu má napodobovat v nejvyšší možné míře standardní aseptický výrobní postup a zahrnovat všechny kritické následující výrobní kroky. Měl by také

zahrnovat všechny známé situace a zásahy do procesu, které se vyskytují během výroby (tzv. worst case – nejhorší okolnosti).

68. Simulace výrobního procesu má být provedena jako prospektivní validace, a to v rozsahu tří po sobě jdoucích simulací výrobního procesu s vyhovujícím výsledkem. Simulace procesu má být opakována v definovaných intervalech a po každé významné změně výrobního zařízení a procesu (změna vzduchotechniky, zařízení, postupů, počtu pracovních směn). Obvykle je simulace výrobního procesu prováděna dvakrát ročně pro každou směnu a postup.

69. Počet použitých obalů pro plnění média má být dostatečný, aby umožnil odpovídající vyhodnocení. Pro malé šarže se počet médiem naplněných obalových jednotek má alespoň rovnat velikosti výrobní šarže. Vyhovujícím výsledkem by měl být žádný kontaminovaný obal a následně by mělo být použito:

- Méně než 5 000 jednotek – žádná kontaminace
- 5 000 – 10 000 jednotek
 - 1 kontaminovaná jednotka – prošetření a zvážení opakování procesu simulace
 - 2 kontaminované jednotky – po prošetření provedení revalidace
- Více než 10 000 jednotek
 - 1 kontaminovaná jednotka – prošetření a zvážení opakování procesu simulace
 - 2 kontaminované jednotky – po prošetření provedení revalidace

70. Občasný nález mikrobiální kontaminace může indikovat nízkou hladinu kontaminace a měl by být prošetřen. Větší počet kontaminovaných jednotek znamená ohrožení jistoty sterility šarží vyrobených od poslední úspěšné simulace výrobního procesu.

71. Je třeba dbát, aby validace neohrozily vlastní proces výroby.

72. Zdroje vody, zařízení pro úpravu vody a upravovaná voda se mají pravidelně monitorovat na obsah chemických nečistot, na mikrobiologickou kontaminaci, a je-li to vhodné, také na přítomnost endotoxinů. Mají se uchovávat záznamy o výsledcích prováděných sledování a o opatřeních, jež byla v této souvislosti učiněna.

73. Činnosti v čistých prostorech a zejména v průběhu aseptického zpracování mají být minimalizovány, pohyb pracovníků má být kontrolován a má být řízený, aby se zabránilo nadměrnému odlučování částic a mikroorganismů, které je způsobeno přílišnou činností. Okolní teplota a vlhkost nemají být příliš vysoké vzhledem k povaze nošených ochranných oděvů.

74. Mikrobiologická kontaminace výchozích materiálů má být minimální. Specifikace mají zahrnovat požadavky na jejich mikrobiologickou čistotu, pokud byla tato potřeba prokázána monitorováním.

75. V čistých prostorech má být co nejméně obalů a jiných materiálů, z nichž se snadno uvolňují vlákna.

76. Kde je to vhodné, mají být přijata opatření k minimalizaci částicové kontaminace hotového přípravku.

77. S pomůckami, s primárními obaly a se zařízením se má po závěrečných čistících postupech zacházet tak, aby nebyly znovu zkontaminovány.

78. Intervaly mezi mytím, sušením a sterilizací pomůcek, obalů a zařízení, stejně jako mezi jejich sterilizací a použitím mají být co nejkratší, a mají být pro ně stanoveny vhodné časové limity v závislosti na podmínkách skladování.

79. Doba mezi začátkem přípravy roztoků a jejich sterilizací nebo filtrací přes filtr zachycující mikroorganismy má být co nejkratší. Pro každý přípravek má být stanoven maximální interval, zohledňující jeho složení a předepsané podmínky skladování.

80. Biozátěž (bioburden) před sterilizací má být monitorována. Mají existovat pracovní limity pro kontaminaci těsně před sterilizací, které jsou vztaženy k účinnosti použité metody. Biozátěž má být stanovena u každé šarže jak u asepticky plněných přípravků, tak u terminálně sterilizovaných přípravků. Jestliže je zvolen přístup nadměrného zabití („overkill“) u terminálně sterilizovaných přípravků, biozátěž může být monitorována ve vhodných plánovaných intervalech. Pro parametrické propouštění má být biozátěž stanovena u každé šarže a uváděna jako mezioperační kontrola. Kde je to vhodné, má být monitorována hladina pyroxenů (endotoxinů). Všechny roztoky, zvláště velkoobjemové infúzní kapaliny, mají být filtrovány přes mikrobiální filtr, který je umístěn těsně před plněním.

81. Pomůcky, obalové materiály, zařízení a jiné předměty potřebné v čistých prostorech, kde se provádí zpracování mají být vysterilizované a mají být do čistého prostoru přemístěny prokládacími sterilizátory utěsněnými ve stěně nebo přemístěny způsobem, který dosahuje stejného účelu, tj. nezanesení kontaminace. Inertní plyny mají být filtrovány přes filtry, zachycující mikroorganismy.

82. Účinnost jakéhokoliv nového postupu má být validována, validace má být ověřována v plánovaných intervalech vycházejících ze zkušeností s procesem a nebo tehdy, když byly provedeny významné změny postupu nebo zařízení.

Sterilizace

83. Každý sterilizační proces má být validován. Zvláštní pozornost se má věnovat případům, kde zvolený postup sterilizace neodpovídá platnému Evropskému lékopisu nebo když se sterilizuje přípravek, který není prostým vodným nebo olejovým roztokem. Tepelná sterilizace se volí všude tam, kde je možná a proveditelná. Používaný sterilizační postup musí být v každém případě v souladu s tím, co je uvedeno v registrační dokumentaci pro jednotlivé přípravky.

84. Dříve, než se určitý sterilizační postup zavede do praktického používání, jeho vhodnost pro léčivý přípravek a jeho schopnost dosáhnout definovaných sterilizačních podmínek ve všech částech každého typu sterilizované náplně má být prokázána pomocí fyzikálních měření a případně pomocí biologických indikátorů. V pravidelných časových intervalech, minimálně jedenkrát ročně, a při všech významných změnách zařízení má být sterilizační postup prověřován. O výsledcích se mají uchovávat záznamy.

85. Aby sterilizace byla účinná, požadovaným podmínkám sterilizačního působení má být podroben rovnoměrně veškerý sterilizovaný materiál a sterilizační cyklus má být navržen tak, aby tento cíl byl splněn.

86. Pro všechny sterilizační postupy mají být stanoveny definované sterilizační náplně, které jsou následně validovány.

87. Biologické indikátory mají být považovány pouze za doplňkový způsob ověřování průběhu sterilizace. Mají být skladovány a používány v souladu s instrukcemi výrobců a jejich jakost má být ověřována pozitivními kontrolami. Jsou-li používány, musí být dodržována přísná opatření, aby se zabránilo přenosu mikrobiální kontaminace z indikátorů do okolí.

88. Má existovat zřetelný způsob, jak rozpoznat vysterilizované produkty od produktů, jež dosud vysterilizovány nebyly. Každý koš, podnos nebo jiná pomůcka k přenášení nebo převážení produktů nebo jejich složek má být viditelně označen názvem produktu, jeho číslem šarže a údajem, zda materiál již byl sterilizován nebo ne. Indikátory, jako indikátorové proužky do autoklávů, mohou být použity, kde je to vhodné k indikaci, zda šarže (či subšarže) prošly sterilizačním cyklem. Tyto proužky však neposkytují spolehlivý důkaz toho, že dávka je skutečně sterilní.

89. Pro každý sterilizační cyklus mají být k dispozici záznamy o sterilizaci. Tyto záznamy mají být schvalovány v rámci procesu propouštění šarže.

Sterilizace teplem

90. Průběh závislosti teploty na čase má být u každého sterilizačního cyklu zaznamenán zapisovačem na registračním papíru v dostatečně přehledném měřítku nebo má být registrován jiným vhodným zařízením s dostatečnou přesností a správností. Umístění teplotních čidel používaných pro kontrolu nebo zaznamenávání průběhu sterilizačního cyklu má být určeno v rámci validace, a kde je to možné, zkontrolováno vůči druhému nezávislému čidlu teploty, umístěnému ve stejném místě.

91. Chemické a biologické indikátory mohou být také používány, ale nemají nahrazovat fyzikální měření.

92. Musí být umožněna dostatečně dlouhá doba potřebná k tomu, aby požadované teploty bylo dosaženo v celé náplni předtím, než se začne měřit vlastní doba sterilizace. Tato doba musí být stanovena pro každý druh náplně, s jejíž sterilizací se počítá.

93. Po proběhnutí vysokoteplotní fáze sterilizačního cyklu je třeba zajistit, aby se vysterilizovaná náplň během chlazení nekontaminovala. Jakákoliv kapalina nebo plyn použité ke chlazení mají být sterilizovány, pokud nemůže být prokázáno, že žádný netěsný obal nebude propuštěn k použití.

Vlhké teplo

94. Při kontrole procesu je třeba sledovat jak teplotu, tak tlak. Řídící jednotka má za normálních okolností pracovat nezávisle na zařízení sledujícím a zaznamenávajícím průběh fyzikálních veličin během sterilizačního cyklu. Kde je používán automatický řídicí systém, má se validovat, aby bylo zajištěno, že je dosahováno kritických procesních parametrů. Chyby systému a cyklu mají být zaznamenávány systémem a sledovány operátorem autoklávu. Hodnoty zaznamenávané

nezávislým teplotním čidlem během sterilizačního cyklu mají být pravidelně během sterilizačního cyklu porovnávány s hodnotou vykazovanou na registračním zapisovači. U sterilizátorů vybavených odpadem kondenzátu ve dně komory může být nezbytné zaznamenávat během sterilizačního cyklu teplotu i v tomto místě. Pokud je součástí cyklu také evakuace komory, má se provádět četné ověřování těsnosti komory.

95. Předměty určené ke sterilizaci (jiné než konečné výrobky ve vzduchotěsných obalech) mají být zabaleny do materiálů, které umožňují odstranění vzduchu a prostup páry, ale zabraňují následné kontaminaci po sterilizaci. Všechny části náplně mají být v kontaktu se sterilizačním médiem při požadované teplotě po požadovanou dobu.

96. Je třeba zajistit, aby pára používaná ke sterilizaci měla potřebnou kvalitu a neobsahovala žádné příměsi v množství, jež by mohlo způsobit kontaminaci produktu nebo zařízení.

Suché teplo

97. Používaný sterilizační cyklus má využívat nucené cirkulace vzduchu uvnitř komory za udržování přetlaku, zabraňujícímu pronikání nesterilního vzduchu. Vzduch přiváděný do komory má procházet HEPA filtrem. Jestliže je sterilizační postup určen také k odstranění pyrogenů, mají být součástí validačních zkoušek zátěžové testy s použitím endotoxinů.

Sterilizace zářením

98. Sterilizace zářením se používá hlavně ke sterilizaci materiálů a produktů citlivých na teplo. Mnoho produktů a některé obalové materiály jsou citlivé na záření, takže tato metoda je přípustná pouze tehdy, když byla experimentálně potvrzena nepřítomnost nežádoucích účinků na produkt. Ultrafialové záření se zpravidla nepokládá za přijatelnou sterilizační metodu.

99. Během sterilizačního cyklu má být měřena absorbovaná dávka. Pro tento účel se mají používat dozimetry, které jsou nezávislé na intenzitě záření a poskytují kvantitativní míru skutečné celkové dávky obdržené samotným produktem. Dozimetry mají být vloženy do náplně v dostatečném počtu a vzdálenosti, aby bylo vždy zajištěno, že je dozimetr ozařován. Dozimetry naměřené absorbované dávky se mají odečíst během krátké doby po expozici zářením.

100. Biologické indikátory mají být používány jen jako doplňková zkouška.

101. Postupy validací mají zajistit, že je posouzen vliv odchylek hustoty a síly obalů.

102. Způsob zacházení s materiály má předcházet možnostem záměn mezi ozářeným a ještě neozářeným materiálem. Každé balení má být opatřeno indikátorem citlivým na ozáření, který umožní od sebe rozlišit balení, jež bylo, či nebylo vystaveno ozáření.

103. Celková dávka má být aplikována během časového intervalu, který je předem určen.

Sterilizace ethylenoxidem

104. Tento postup má být používán pouze tehdy, kdy jsou ostatní metody nepoužitelné. Při validačních zkouškách se má prokázat, že nedochází k žádnému škodlivému účinku na produkt a že zvolené podmínky a čas pro odvětrávání jsou takové, že omezují zbytkové množství plynu a reakčních produktů na definovanou limitní koncentraci pro daný typ produktu nebo materiálu.

105. Přímý kontakt mezi plynem a buňkami mikroorganismů je nezbytný. Mají být učiněna taková opatření, aby zabránila uzavírání organismů v krystalech nebo vysušených proteinech. Povaha a množství obalových materiálů mohou významně ovlivnit proces.

106. Před vystavením působení plynu má být materiál uveden do rovnovážného stavu s vlhkostí a teplotou, při níž má sterilizace probíhat. Časové požadavky pro ustavení rovnováhy mají být posouzeny vzhledem k požadavku na minimalizaci doby před sterilizací.

107. Každý sterilizační cyklus má být monitorován vhodnými biologickými indikátory. Použije se vhodný počet bioindikátorů rovnoměrně rozmístěných v celé náplni. Tímto způsobem získané informace mají být součástí záznamu o výrobě šarže.

108. Pro každý sterilizační cyklus mají být pořizovány záznamy o době trvání cyklu, tlaku, teplotě a vlhkostí v komoře během sterilizace a o koncentraci plynu a celkovém množství použitého plynu. Tlak a teplota se mají zaznamenávat během celého cyklu zapisovačem na registračním papíru. Záznamy mají být součástí záznamu o výrobě šarže.

109. Po sterilizaci má být náplň skladována kontrolovaným způsobem za podmínek odvětrávání, které umožní pokles zbytků plynu a reakčních produktů na definovanou úroveň. Tento odvětrávací proces má být validován.

Filtrace léčivých přípravků, které nemohou být sterilizovány v konečných obalech

110. Samotná filtrace není považována za dostatečnou metodu, je-li možná sterilizace v konečných obalech. Vzhledem k metodám, které jsou v současnosti k dispozici, je upřednostňována sterilizace vlhkým teplem. Jestliže nemůže být produkt sterilizován v konečném obalu, roztoky nebo kapaliny mohou být filtrovány filtry, jejichž jmenovitá velikost pórů je $0,22\mu$ (nebo menší) nebo filtry, jejichž schopnost zachycovat mikroorganismy je alespoň rovnocenná, a to do předem vysterilizovaných nádob. Tyto filtry mohou odstranit většinu bakterií a plísní, nikoliv však všechny viry a mykoplazmata. Má se proto zvážit možnost doplnit filtraci nějakým stupněm tepelného ošetření.

111. Vzhledem k možným dodatečným rizikům filtrační metody ve srovnání s jinými sterilizačními postupy může být vhodné použití ještě druhé filtrace dalším vysterilizovaným filtrem odstraňujícím mikroorganismy, zařazené těsně před plnění. Závěrečná filtrace má být prováděna co nejbližší k plnicímu místu.

112. Použité filtry mají minimálně uvolňovat vlákna.

113. Neporušenost sterilizujícího filtru má být ověřena po jeho sterilizaci před každým použitím a má být potvrzena bezprostředně po použití vhodným způsobem, například změřením tlaku, při němž filtr začne propouštět bublinky plynu (bubble point test), metodou difúzního toku (diffusive flow) nebo testem poklesu tlaku (pressure hold test). Doba potřebná u daného filtru k tomu, aby známý objem roztoku prošel při známém přetlaku přes filtr, má být určena během validace a jakékoliv významné rozdíly během rutinní výroby mají být zaznamenány a prošetřeny. Výsledky těchto kontrol mají být uvedeny v záznamu o výrobě šarže. Neporušitelnost filtrů pro kritické plyny a zavzdušňovacích filtrů má být ověřována po jejich použití. Neporušenost ostatních filtrů má být ověřována ve vhodných časových intervalech.

114. Stejný filtr nemá být používán déle než jeden pracovní den, pokud takové používání nebylo validováno.

115. Filtr nemá ovlivňovat produkt tím, že by z něho odstraňoval některou složku, nebo do něj sám nějaké látky uvolňoval.

Závěrečné operace

116. Částečně zazátkované lékovky (určené k lyofilizaci) mají být trvale udržovány v třídě čistoty A, dokud zátka není plně zasunuta.

117. Uzavírání lékovek má probíhat dle vhodných validovaných metod. Kontejnery uzavírané zatavením, tj. skleněné nebo plastové ampule mají být podrobeny 100% kontrole jejich těsnosti, vzorky jiných obalů mají být kontrolovány na těsnost vhodnými postupy.

118. Proces uzavírání lékovek není plně dokončen, dokud hliníková pertle není upevněna na patřičném místě lékovky. Proto by mělo být pertlování provedeno co nejdříve po zátkování.

119. Protože zařízení používané k pertlování může vytvářet velké množství částic, zařízení může být umístěno odděleně a vybaveno odpovídajícím odtahem vzduchu.

120. Pertlování lékovek může být provedeno jako aseptický proces sterilními pertlemi nebo jako čistý proces mimo aseptickou zónu. Pokud je používán pozdější přístup, lékovky mají být chráněny podmínkami třídy čistoty A do opuštění aseptické oblasti a lékovky se zátkou mají být chráněny prouděním vzduchu třídy čistoty A, dokud lékovka není zapertlována.

121. Lékovky s chybějícími nebo špatně nasazenými zátkami mají být před pertlováním vyřazeny. Pokud je při pertlování nezbytný zásah personálu, má být použita vhodná technologie k omezení přímého kontaktu s lékovkami a k minimalizaci mikrobiální kontaminace.

122. Bariérový a izolátorový přístup může být prospěšný k zajištění požadovaných podmínek a minimalizaci přímého lidského vlivu při procesu pertlování lékovek.

123. U ampulí a lahvíček, uzavíraných pod vakuem, se má vhodným způsobem zkontrolovat, zda zůstávají evakuovány po určité, předem stanovenou dobu.

124. Naplněné lahvičky a ampule s parenterálními přípravky mají být individuálně prohlíženy na vnější kontaminaci nebo jiné defekty. Pokud se optická kontrola provádí prostým okem, musí probíhat za vhodných a kontrolovaných podmínek osvětlení a proti stanovenému pozadí. Pracovníci optické kontroly se mají pravidelně podrobovat kontrole zraku, a to i s brýlemi, pokud je nosí, a během provádění kontroly mají mít možnost práci často přerušovat. Pokud se používá jiných metod prohlížení než vizuální kontroly, musí být tento proces podroben validaci a funkce používaného zařízení musí být v pravidelných intervalech kontrolovány. Výsledky mají být zaznamenávány.

Kontrola kvality

125. Na zkoušku sterility prováděnou zkouškou konečného výrobku se má pohlížet pouze jako na poslední kontrolu v řadě kontrolních opatření, jimiž má být zajištěna sterilita. Zkouška má být validována pro dané přípravky.

126. V případech, ve kterých bylo schváleno parametrické propouštění, se má věnovat speciální pozornost validaci a monitorování celého výrobního procesu.

127. Vzorky odebírané na zkoušku sterility mají být reprezentativní pro celou šarži, ale mají být přednostně odebrány z těch částí šarže, u kterých se dá předpokládat největší riziko kontaminace, např.

- a) u asepticky rozplňovaných produktů mají být mezi odebranými vzorky také obaly naplněné na začátku a na konci šarže a po každém významnějším přerušení,
- b) pro produkty tepelně sterilizované v konečných obalech se má zohlednit odebrání vzorků z nejchladnějšího místa náplně sterilizátoru.