

Informace ÚSKVBL pro výrobce sterilních léčivých přípravků

V rámci činnosti PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme) vznikl dokument vysvětlující požadavky Doplnku 1 Pokynů pro SVP – výroba sterilních léčiv. Na základě schváleného dokumentu ÚSKVBL ve spolupráci se SÚKL připravil překlad tohoto dokumentu pro použití českým farmaceutickým průmyslem.

Jakékoli dotazy týkající se současného znění Doplnku 1 nebo vysvětlujícího textu v tomto dokumentu jsou vítány, nejlépe v elektronické podobě na adresu mullerova@uskvbl.cz nebo radosova@uskvbl.cz.

DOPORUČENÍ

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PI 032-2

8. ledna 2010

REVIZE 2008 DOPLŇKU 1 POKYNŮ SVP, INTERPRETACE NEJVÝZNAMNĚJŠÍCH ZMĚN VE VÝROBĚ STERILNÍCH LÉČIV

Vydal: PIC/S Sekretariát

e-mail: info@picscheme.org

web site: <http://www.picscheme.org>

Obsah

0. Historie dokumentu	2
1. Účel a rozsah	2
2. Princip	2
2.1 Právní požadavky (závazné).....	2
2.2 Řídící směrnice (musí být odůvodněno, pokud nejsou aplikovány)	2
2.3 Příslušné mezinárodní normy (musí být odůvodněno, pokud nejsou aplikovány)	2
3. Definice a zkratky	3
4. Nové texty a jejich interpretace.....	3
4.1 Klasifikace čistých prostor/vzduchotechnických zařízení	3
4.2 Monitoring čistých prostor/ zařízení	5
4.3 Mikrobiologický monitoring	6
4.4 Simulace výrobního procesu s použitím živné půdy.....	6
4.5 Monitoring biozátěže před sterilizací	7
4.6 Ustanovení týkající se podmínek prostředí pro manipulaci s asepticky plněnými lékovkami po opuštění aseptické zóny až do okamžiku zapertlování.....	7
5. Historie revize	10

0. Historie dokumentu

Současná technická interpretace Doplnku 1 k PIC/S SVP pokynům (PE 009) o výrobě sterilních léčiv (dále Doplněk 1 Pokynů pro SVP) byla původně navržena Švýcarskem/Swissmedic a následně komentována autoritami zemí sdružených v PIC/S. Bylo odsouhlaseno, že technická interpretace Doplnku 1 Pokynů pro SVP bude mezi EU a PIC/S¹ stejná.

PI 032-1 přijetí Výborem	3. listopadu 2009
PI 032-1 platnost od:	1. prosince 2009
PI 032-2 platnost od:	1. ledna 2010

1. Účel a rozsah

Za účelem zajištění harmonizovaného vedení inspekcí, s ohledem na revizi Doplnku 1 Pokynů pro SVP² v roce 2008, sumarizuje tento dokument interpretace, které by měl inspektor kompetentního orgánu zastávat v průběhu provádění inspekce u výrobce sterilních léčivých přípravků.

Tento dokument odráží nejdůležitější změny a také zaznamenává odezvu průmyslu týkající se revize Doplnku 1 Pokynů pro SVP. Účelem není zmínit všechny změny v revizi Doplnku 1 Pokynů pro SVP.

2. Princip

2.1 Právní požadavky (závazné)

- Odkaz na národní legislativu³

2.2 Řídící směrnice (musí být odůvodněno, pokud nejsou aplikovány)

- Pro země EEA: Eudralex Volume 4 GMP, GMP Annex 1, revize 25. listopadu 2008
- Pro země mimo EEA: PIC/S GMP Guide (PE 009), Annex 1 nebo ekvivalentní

2.3 Příslušné mezinárodní normy (musí být odůvodněno, pokud nejsou aplikovány)

- EN ISO 14644-1
- EN ISO 14644-2
- EN ISO 14644-3
- EN ISO 14644-4
- EN ISO 14644-5

¹ Doplněk 1 PIC/S Pokynů pro SVP je identický s Doplněkem 1 EU Pokynů pro SVP (Eudralex Volume 4 GMP). Oba doplňky jsou ekvivalentní s ohledem na požadavky SVP.

² Revize Doplnku 1 PIC/S Pokynů pro SVP byla adoptována 12. listopadu 2008 PIC/S Výborem a vstoupila v platnost 1. března 2009

³ Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. a Pokyny pro SVP

- EN ISO 14644-6

Příslušné mezinárodní normy zmiňované v tomto dokumentu byly aplikovatelné v čase, kdy byl tento dokument navrhován. Další revize těchto norem nejsou automaticky vztahovány k tomuto dokumentu.

Revize Doplnku 1 Pokynů pro SVP vešla v platnost 1. března 2009, opatření pro pertlování všech lékovek 1. března 2010.

3. Definice a zkratky

Klasifikace prostor Klasifikace prostor je součástí úvodní kvalifikace zařízení výrobce a je také běžně prováděna během rutinní rekvalifikace. Jsou zde zmíněny jak činnosti spojené s klasifikací, tak činnosti spojené s dosahováním výsledků získaných během klasifikace čistých prostor/ vzduchotechnických zařízení. Tento Doplněk je přímo navázán na klasifikaci čistých prostor/ vzduchotechnických zařízení podle ISO 14644. Požadavky pro kvalifikaci, validaci a rekvalifikaci jsou uvedeny v Doplnku 15 PIC/S Pokynů pro SVP.

RABS Restricted Access Barrier Systems (bariérové systémy s omezeným přístupem)

4. Nové texty a jejich interpretace

4.1 Klasifikace čistých prostor/vzduchotechnických zařízení

Obecná interpretace: Revize Doplnku 1 Pokynů pro SVP rozlišuje velmi jasně mezi klasifikací čistých prostor/ vzduchotechnických zařízení, která je popsána v bodech 4 – 7 a monitoringem čistých prostor popsaným v bodech 8 – 20.

Bod 3 definuje stav „za klidu“ a stav „za provozu“, což není nové. Mělo by být však zdůrazněno, že společnost má mít vypracován příslušný SOP definující stav „za klidu“ a stav „za provozu“, který může být specificky požadován pro dané produkční místo. Tento SOP by měl definovat instalovaná zařízení, zařízení v provozu a počet přítomných operátorů.

Obecně je požadováno, aby klasifikace čistých prostor/ vzduchotechnických zařízení byla prováděna podle EN ISO 14644-1 s platnými limity pro počty částic definovanými v tabulce v bodě 4 Doplnku 1 Pokynů pro SVP. Vzorkovací místa by měla být vybrána způsobem demonstrujícím homogenitu prostor. Klasifikační zpráva by měla být připravena dle bodu 4.4 ISO 14644-1 a bodu B.1.4. ISO 14644-3.

Na druhé straně, monitoring není třeba provádět dle EN ISO 14644-1. Může být prováděn pro redukováný počet vzorkovacích míst a vzorkovaného objemu. Studie analýzy rizik založená na experimentech a výsledcích dat z monitoringu prostor/ zařízení (více než 6-ti měsíční provoz) by měla poskytnout základ pro určení frekvence monitoringu a limitů. Frekvence a limity by měly být založeny na základě znalosti procesu, při stanovování varovných a akčních limitů by měly být brány v úvahu výsledky iniciální kvalifikace a průběžného monitoringu. Aktuální platnost těchto limitů a vymezení vzorkovacích míst by mělo být pravidelně přezkoumáváno s ohledem na zvážení počáteční rizika.

Frekvence a limity monitoringu by měly být založeny na znalosti procesu a měly by být brány v úvahu výsledky kvalifikace.

Bod 4:

Nový text: 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.

Interpretace: Klasifikace čistých prostor a zařízení by měla být provedena podle EN ISO 14644-1. V porovnání s předchozí verzí byla v tomto bodě změněna hodnota pro maximální přípustný počet částic. Především byla změněna hodnota pro maximální přípustný počet částic/m³ o velikosti rovné nebo větší 5,0 μm pro třídu čistoty A z hodnoty 1 na 20. Pro třídu čistoty A je korespondující ISO třída 4.8, založená na počtech 5 μm částic.

Pro třídu čistoty D nejsou definovány žádné limity ve stavu „za provozu“, společnost by měla stanovit limity ve stavu „za provozu“ na základě analýzy rizik a historických dat, kde je aplikovatelné.

Bod 5:

Nový text: Pro účely klasifikace norma EN/ISO 14644-1 definuje jak minimální počet vzorkovacích míst, tak velikost vzorku.

Interpretace: Minimální množství vzorkovacích míst, vzorkovací objem a interpretace výsledků jsou definovány v EN ISO 14644-1 (interval spolehlivosti). Viz. také ustanovení pro odlehle hodnoty v příloze B 6.2 EN ISO 14644-1

ISO 14644-1 Příloha f obsahuje informativní část o použití sekvenčních vzorkovacích technik pro monitoring neživotaschopných částic. Tato technika může být užitečná pro redukci času potřebného při vzorkování velmi velkých čistých prostor, ve stavu „za klidu“. Tato metoda by neměla být považována za vhodnou pro klasifikaci ve stavu „za provozu“.

Aplikace metody je akceptovatelná, ale je nepravděpodobné, že bude tato metoda preferovaná, protože většina farmaceutických závodů nemá velké čisté prostory typu diskutovaného v Příloze f a tudíž je nepravděpodobné ušetření významného času.

Bod 6:

Nový text: Pro účely klasifikace by měly být použity přenosné čítače částic s krátkou délkou trubice, s ohledem na relativně vysokou precipitaci částic $\geq 5 \mu\text{m}$ v případě vzdáleného vzorkovacího systému s dlouhou délkou trubic.

Interpretace: Tento bod naznačuje, že nadále již nebudou pro klasifikaci čistých prostor akceptovatelné původní centrální čítače částic s dlouhou délkou trubic, protože pohlcují příliš mnoho částic (především 5 μm částic). Pro účely klasifikace by měly tudíž být použity moderní přenosné čítače částic s krátkou délkou trubice nebo (preferuje se, pokud je to možné) bez trubice. Kalibrační list čítače částic by měl zmiňovat délku trubice a materiál (inox nebo polymer).

Pokud je prováděna kalibrace čítače částic externí laboratoří mimo prostory, měla by být provedena kvalifikace tohoto systému na místě se srovnávacím měřením s použitím isokinetické sondy. Pro vliv na monitoring viz. také bod 11.

Bod 7:

Nový text: EN ISO 14644-2 poskytuje pokyny pro testování k prokázání neustálé shody s definovanou klasifikací čistého prostoru

Interpretation: Toto ustanovení se týká rekvalifikace čistých prostor. Společnost může zvolit provedení rekvalifikace čistých prostor v souladu s ustanovením EN ISO 14644-2 (včetně navrhovaných frekvencí). Pro rekvalifikaci prostor třídy čistoty A je obecně očekáváno provedení následujících činností, které jsou také součástí iniciální klasifikace každých 6 měsíců: rychlost proudění vzduchu, test integrity filtru, tlakové rozdíly. Jiné příklady frekvence testování: třída čistoty B: každých 6 měsíců ve stavu „za klidu“, jedenkrát ročně ve stavu „za provozu“. Ostatní stupně třídy čistoty: jedenkrát ročně, s definováním maximálního odkladu. Pokud společnost zvolí jiný přístup, musí být odůvodněn, např. založen na datech monitoringu.

4.2 Monitoring čistých prostor/ zařízení

Bod 8:

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

Interpretace: Frekvence, umístění a počet monitorovacích míst by měl být založen na formálním zhodnocení rizik a ne na ISO 14644-1. Musí se zvážít data získaná během klasifikace a předchozí data z průběžného monitoringu. Do monitoringu by měla být zahrnuta kritická místa.

Bod 9:

Nový text: 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, např. živé mikroorganismy, radiofarmaka. 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.

Interpretation: V kritických zónách s nechráněným produktem je očekáván kontinuální monitoring po celou dobu trvání operací. Kontinuální znamená, že systém musí být schopný zachytit jakoukoliv potenciálně se vyskytující událost neobvyklého počtu částic, včetně těch, které se vyskytují pouze krátkodobě. Systém Manifold by nemusel být vhodný pro monitoring třídy čistoty A díky nedostatečné citlivosti. Je důležité, aby monitoring v třídě čistoty A zahrnoval montáž zařízení, z důvodu velkého vlivu operátora. Měl by být vytvořen SOP definující varovné hladiny, s předdefinovanými nápravnými opatřeními pro případ překročení varovných limitů a zásahů.

Bod 10:

Nový text: Obdobný systém monitorování by měl být používán i pro třídu čistoty B, avšak četnost vzorkování může být snížena. 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.

Interpretace: Kontinuální monitoring (viz. definice v bodě 9 interpretace) je očekáván v případě, že je v třídě čistoty B manipulováno s ne zcela uzavřenými obaly, např. částečně uzavřené lékovky uvnitř mobilní laminární jednotky před lyofilizací.

Systém Manifold by nemusel být vhodný pro monitoring třídy čistoty B díky nedostatečné citlivosti.

Bod 11:

Nový text: 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.

Interpretace: Tento bod je zaměřen především na sedimentaci 5 µm částic při použití odlehlých vzorkovacích systémů (nerovnoměrnost vzorku, do tvaru písmene „s“ formovaná trubice délky 1,5m již může absorbovat přibližně 30% 5 µm částic). Společnost musí kvalifikovat používaný čítač částic a vzorkovací systém jak z hlediska velikosti částic 0,5 µm tak i 5 µm částic.

Bod 12:

Nový text: Není nezbytné, aby objem vzorku byl stejný jako při formální klasifikaci čistých prostor a zařízení.

Interpretace: Důležitým kritériem při vzorkování během monitoringu je schopnost vzorkovat rychle (především v kritických zónách), být schopen vyhodnotit aktuální částicové odchýlení a být schopen nastavit alarm tak, aby si operátoři byli ihned vědomi alarmové situace. Tudiž vzorkování 1m³ (často trvá 30 minut) by mohlo být při monitoringu v třídě čistoty A ve stavu „za provozu“ neadekvátní.

Bod 15:

Nový text: 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.

Interpretace: Počet vzorkovacích míst a četnost vzorkování by měly být určeny alespoň na základě zhodnocení rizik, včetně identifikace rizika, analýzy rizika a hodnocení rizika (viz. Doplněk 20 Pokynů pro SVP). Není zde třeba provádět kontinuální monitoring. Frekvence by však měla být vyšší než rekvalifikace prostor.

4.3 Mikrobiologický monitoring

Nejsou definovány žádné změny v ustanoveních pro mikrobiologický monitoring (bod 18 a 19).

Je však důležité poznamenat, že pro kritická vzorkovací místa v třídě čistoty A, kde jsou prováděny aseptické operace, musí být důkladně prošetřen každý nalezený organismus, musí být provedena identifikace mikroorganismu a musí být zvažován vliv na propuštění šarže. Další komentář by měl být k limitům pro spadové misky. Tyto limity jsou interpretovány jako limity pro spadovou misku. Stejně limity je třeba aplikovat pokud je vzorkovací čas kratší než 4 hodiny, např. pro operace kratší než 4 hodiny.

Měly by být použity všechny metody specifikované v tabulce v bodě 19 pro specifickou třídu čistoty. Pokud není jedna z metod použita, mělo by být to odůvodněno.

4.4 Simulace výrobního procesu s použitím živné půdy

Ustanovení k simulaci výrobního procesu s použitím živné půdy (body 66 - 71) jsou nyní plně harmonizovány s FDA pokyny pro aseptickou výrobu, tudíž by neměly vznikat problémy. Bod 7 uvádí, aby simulace výrobního procesu s použitím živné půdy byla provedena za použití kombinace nejhorsích okolností.

4.5 Monitoring biozátěže před sterilizací

Bod 80:

Nový text: Biozátěž 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 endotoxinů. Všechny roztoky, zvláště velkoobjemové infúzní kapaliny, mají být filtrovány přes mikrobiální filtr, který je umístěn těsně před plněním.

Interpretace: Obecně: Příspěvek k biozátěži z různých vstupních a obalových materiálů a výrobního procesu by měl být před krokem sterilizace pochopen a kontrolován. Monitoring a strategie kontroly, včetně periodického monitorování a stanovení trendu biozátěže, musí být stanovena před jakýmkoli krokem redukce biozátěže a odůvodněna na základě rizik procesu. Vzorkované objemy by měly být odůvodněny a měla být vzata do úvahy očekávaná hladina kontaminace.

Minimálně by měla být stanovena biozátěž pro produkt před krokem sterilizace. Akceptační kritéria pro bioburden musí být založena na kroku sterilizace, musí být splněna hladina sterilizační jistoty 10^{-6} . Výsledky biozátěže musí být známy před propuštěním produktu (mimo situace, kdy je zvolen přístup overkill při terminální sterilizaci). Toto se kloní k využití rychlých mikrobiologických metod.

Zhodnocení rizika musí být provedeno za účelem určení potřeby studie endotoxinů. Pokud jsou třeba, měly by být zahrnuty také poslední plněné obaly produktu.

Terminální sterilizace: Pro terminální sterilizaci musí být vzata do úvahy hodnota FO. Vzorkování by mělo být provedeno u naplněných obalů před sterilizací. Při sterilizaci s přístupem nadměrného zabití pro terminálně sterilizované produkty musí společnost odůvodnit intervaly stanovené pro testování biozátěže.

Aseptické operace: Pro sterilní filtraci musí být vzaty do úvahy studie účinnosti filtru při určování akceptačních kritérií biozátěže před filtrací. To znamená, že pokud jsou použity dva po sobě následující filtrační kroky, musí být produkt vzorkován před posledním filtračním krokem, pokud je to technicky možné, např. první filtrace do zásobního tanku, druhá filtrace bezprostředně před plněním.

Avšak, pokud je používán systém dvou filtrů (druhý filtr je používán navíc z důvodu bezpečnosti, aby byla stále zajištěna SAL pro případ, že by jeden filtr selhal), vzorkování by mělo být provedeno před těmito filtry, aby nebyl ohrožen krok filtrace. Společnost musí odůvodnit její přístup, pokud je vzorkování prováděno před prvním filtračním krokem.

4.6 Ustanovení týkající se podmínek prostředí pro manipulaci s asepticky plněnými lékovkami po opuštění aseptické zóny až do okamžiku zapertlování

Obecná interpretace: tato ustanovení nejsou platná pouze pro lyofilizované lékovky, ale pro všechny asepticky plněné lékovky. Pokud je pertlování provedeno jako čistý proces (viz. bod 120), definují tato ustanovení požadavky na prostředí pro lékovky od okamžiku, kdy opustí aseptickou zónu, až do okamžiku, kdy je pertle upevněna na patřičném místě lékovky.

Proudění vzduchu třídy čistoty A je požadováno pro dopravníkový pás spojující aseptickou zónu s pertlovacím zařízením pro tekuté produkty a prášky a transport lyofilizovaných léků z lyofilizátoru k pertlovacímu zařízení a pertlovací zařízení samotné.

Klasifikace třídy čistoty D je považována za minimální požadavek pro čistý prostor, ve kterém je pertlovací zařízení umístěno. Společnost musí odůvodnit její přístup při výběru vhodné třídy čistoty prostoru.

Je důležité zmínit, že za účelem vyvarování se kontaminace produktu v tomto kroku, není důležitý pouze jeden faktor, ale také další, jako design zátek, důsledně validovaný detekční systém chybějících nebo špatně nasazených zátek, omezený přístup operátorů, dobré školení operátorů, přesné postupy pro manuální zásahy a nápravná opatření a adekvátní podmínky prostředí.

Bod 116:

Nový text: Částečně zazátkované lékovky určené k lyofilizaci mají být trvale udržovány v třídě čistoty A, dokud zátky nejsou plně zasunuty.

Interpretace: V tomto bodě by neměl být problém, je v zásadě stejný s bodem 12 předchozí verze Doplnku.

Bod 118:

Nový text: Proces uzavírání léků není plně dokončen, dokud hliníková pertle není upevněna na patřičném místě lékovky.

Interpretation: Toto je třeba brát jako definici. Neznamena to, že produkt je považován za otevřený před pertlováním a není tudíž stanoven požadavek na aseptické podmínky do doby zapertlování. Více detailů viz. bod 120.

Bod 120:

Nový text: Pertlování léků 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 léková není zapertlována.

Interpretation: Pro lyofilizované produkty: přesun produktu z plnicího zařízení k lyofilizátoru by mělo být uskutečněno v podmínkách třídy čistoty A s pozadím B (mobilní laminární jednotky). Přesun k pertlovacímu zařízení by měl být uskutečněn pod prouděním vzduchu třídy čistoty A.

Pro tekuté přípravky a prášky: přesun z aseptické zóny k pertlovacímu zařízení by měl být uskutečněn pod prouděním vzduchu třídy čistoty A.

Pro všechny produkty: Pertlování by mělo být uskutečněno pod prouděním vzduchu třídy čistoty A.

Sterilizace pertlí je povinná pouze pokud je pertlování léků prováděno jako aseptický proces.

Nová revize Doplnku 1 Pokynů pro SVP zmiňuje nový termín, proudění vzduchu třídy čistoty A, ale k tomuto termínu není uvedena žádná definice v revizi Doplnku 1. Inspektoři i oblast průmyslu tudíž potřebují interpretaci tohoto termínu, obzvláště proto, že ustanovení o proudění vzduchu třídy čistoty A je jedna z nejdůležitějších změn Doplnku 1.

Termín proudění vzduchu třídy čistoty A je speciálně používán pro dodávku vzduchu, který je filtrován HEPA filtry a v místě vstupu splňuje při testování požadavky třídy čistoty A pro neživotoschopné částice, tak jak je definováno v bodě 4 revidovaného Doplnku 1 Pokynů pro SVP. Je důležité rozlišit mezi termínem proudění vzduchu třídy čistoty A a třídou čistoty A.

Proudění vzduchu třídy čistoty A by mělo být kvalifikováno a monitorováno následujícím způsobem:

Požadavky na kvalifikaci:

- Kvalifikace je provedena pouze ve stavu „za klidu“: Pro pertlovací zařízení je stavu „za klidu“ dosaženo, když je zapnut přívod vzduchu, pertlovací zařízení je v chodu (není třeba použití lékovek a pertlí), a nejsou zde prováděny žádné zásahy operátorů. Pro dopravníkový pás pro tekuté přípravky je stavu „za klidu“ dosaženo, když je zapnut přívod vzduchu, zapnut pás a nejsou zde prováděny žádné zásahy operátorů.
- Počet neživotoschopných částic by měl být měřen a je očekáváno, že splní požadavky třídy A. Sonda by měla být umístěna v místě přívodu filtrovaného vzduchu.
- Měly by být provedeny kouřové testy. Zatímco jednosměrné proudění vzduchu není požadováno, měla by být demonstrována účinná ochrana lékovek a absence pronikání vzduchu z okolního prostředí.
- Limity pro rychlost proudění vzduchu by měly být stanoveny a odůvodněny.

Požadavky na monitoring:

- Požadavky na monitoring počtu neživotoschopných částic a mikrobiologickou kontaminaci by měl být společností definován na základě hodnocení rizika.

Bod 121:

Nový text: 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.

Interpretace: Je důležité, aby byl zaveden robustní systém, schopný s velmi vysokou pravděpodobností detekovat lékovky s chybějícími nebo špatně nasazenými zátkami před pertlováním. Tyto lékovky by měly být vyřazeny. Fyzické vyjmutí vyřazených lékovek po pertlování je akceptovatelné, pro důkladně validovaný systém, ale preferuje se fyzické vyjmutí před pertlováním. Čím lepší jsou kontroly přesnosti nasazených zátek a demontována jejich integrita, tím nižší je nutnost monitorování prostředí pertlování. Pokud není takový systém detekce a vyřazení lékovek zaveden, musí být pertlování prováděno spíše než čistý proces jako aseptický proces.

Musí být stanoveny postupy definující manuální zásahy, aby se zabránilo nežádoucí kontaminaci a definovány opatření pro případ nutnosti manuálních zásahů. Toto platí také pro manipulaci v transportním tunelu u tekutých produktů.

Bod 122:

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

Interpretace: Použití bariérového a izolátorového přístupu není přímý požadavek; vliv člověka může být redukován také jinými způsoby.

5. Historie revize

Datum	Číslo verze	Důvody pro revizi
1. ledna 2010	PI 032-2	Revize níže uvedených bodů vyvolaly diskuze mezi EEA a PIC/S: <ul style="list-style-type: none">- 2.3 Příslušné mezinárodní normy;- 4.1 Klasifikace čistých prostor/vzduchotechnických zařízení: obecná interpretace a bod 5;- 4.5 Monitoring biozátěže: bod 80, 120 a 121.