

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia 17 sierpnia 2009 r.

zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

(Dz. U. z dnia 25 sierpnia 2009 r.)

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143) wprowadza się następujące zmiany:

1) w § 2:

a) po pkt 24 dodaje się pkt 24a w brzmieniu:

"24a) komory izotopowe - chronione stanowiska pracy dla wytwarzania i dalszego postępowania z materiałami radioaktywnymi; komory izotopowe nie muszą być izolatorami;"

b) po pkt 75 dodaje się pkt 75a w brzmieniu:

"75a) przygotowywanie - postępowanie z zestawami z radionuklidami wyelutowanymi z generatorów lub prekursorami radioaktywnymi w szpitalach oraz ich radioetykietowanie;"

2) w załączniku do rozporządzenia:

a) Aneks 1 "Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych" otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 1 do niniejszego rozporządzenia,

b) Aneks 3 "Wytwarzanie produktów radiofarmaceutycznych" otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 2 do niniejszego rozporządzenia,

c) Aneks 7 "Wytwarzanie produktów leczniczych roślinnych" otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 3 do niniejszego rozporządzenia.

§ 2. Wytwórcy dostosują warunki wytwarzania produktów leczniczych do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określonych w niniejszym rozporządzeniu w terminie miesiąca od dnia jego wejścia w życie.

§ 3. Wymagania w zakresie kapslowania fiolek, o których mowa w Aneksie 1 ust. 116-122 załącznika do rozporządzenia, o którym mowa w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem, stosuje się od dnia 1 marca 2010 r.

§ 4. Rozporządzenie wchodzi w życie z dniem ogłoszenia, z wyjątkiem § 1 pkt 2 lit. c, który wchodzi w życie z dniem 1 września 2009 r.

1) Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 16 listopada 2007 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 216, poz. 1607).

2) Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570 oraz z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817.

ZAŁĄCZNIKI

ZAŁĄCZNIK Nr 1

ANEKS 1

WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Reguła

Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych podlega specjalnym wymaganiom mającym na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz zanieczyszczeń cząstkami stałymi i pyrogenami. Wiele zależy od umiejętności, wyszkolenia i podejścia pracowników zaangażowanych w wytwarzanie produktów sterylnych. Zapewnienie jakości jest szczególnie ważne dla tego procesu wytwarzania i musi ono przebiegać zgodnie z ustalonymi zwalidowanymi procedurami zapewniającymi nadzorowanie procesów technologicznych. Potwierdzenie osiągnięcia jałowości oraz innych aspektów jakości produktu leczniczego nie może opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub kontroli produktu gotowego.

Uwaga:

Przepisy aneksu 1 nie regulują szczegółowych metod oznaczania czystości mikrobiologicznej i zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi powietrza i powierzchni - w tym zakresie stosuje się inne dokumenty, takie jak normy EN/ISO.

Wymagania ogólne

1. Wytwarzanie produktów sterylnych powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy powietrzne. Pomieszczenia czyste powinny być utrzymane w odpowiednich standardach czystości. Powietrze powinno być dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności.
2. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem komponentów, przygotowaniem produktu i napełnianiem pojemników powinny przebiegać w oddzielnych pomieszczeniach obszaru czystego. Wytwarzanie produktów sterylnych dzieli się na dwie kategorie: pierwsza, w której produkt jest sterylizowany na końcu procesu produkcyjnego, oraz druga, w której czynności są prowadzone aseptycznie na niektórych lub wszystkich jego etapach.
3. Pomieszczenia czyste, w których są wytwarzane produkty sterylne, są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska. Na każdym etapie wytwarzania jest wymagany odpowiedni poziom czystości środowiska w celu zminimalizowania ryzyka związanego z zanieczyszczeniem produktu lub stosowanych materiałów cząstkami lub drobnoustrojami.

W celu spełnienia przez pomieszczenia wymagań dotyczących czystości powietrza należy zaprojektować je przez określenie poziomów czystości powietrza "w działaniu" i "w spoczynku". Jako stan "w spoczynku" należy rozumieć sytuację, gdy są zainstalowane wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia trybu pracy, ale bez obecnego personelu obsługującego urządzenia produkcyjne. Jako stan "w działaniu" należy rozumieć sytuację, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w określonym trybie pracy z określoną liczbą pracowników. Stany "w działaniu" i "w spoczynku" powinny być określone w odniesieniu do każdego czystego pomieszczenia lub mogą być określone w odniesieniu do kilku czystych pomieszczeń łącznie.

Przy wytwarzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza.

Klasa A: obowiązuje w wydzielonej strefie, w której są wykonywane czynności największego ryzyka, np: w strefie napełniania, w strefie zamykania korkami, w strefie, gdzie są wykonywane aseptyczne połączenia, oraz miejscach, gdzie znajdują się otwarte ampułki i fiolki. Zwykle takie warunki pracy zapewnia się przez laminarny przepływ powietrza. Systemy laminarnego przepływu powietrza powinny zapewnić w otwartych pomieszczeniach czystych jednorodną szybkość przepływu powietrza w miejscu pracy w zakresie od 0,36 do 0,54 m/s (wartość zalecana). Utrzymanie tych parametrów powinno być zwalidowane i możliwe do udowodnienia w każdym czasie. Jednokierunkowy przepływ powietrza i jego mniejsze prędkości mogą być stosowane w zamkniętych izolatorach i skrzynkach z rękawicami.

Klasa B: Przy produkcji aseptycznej i napełnianiu obowiązuje w strefie stanowiącej środowisko dla klasy A.

Klasa C i D: obowiązuje w pomieszczeniach czystych, w których przeprowadza się mniej krytyczne etapy wytwarzania produktów sterylnych.

Klasyfikacja pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym

4. Pomieszczenia czyste i urządzenia z obszarem czystym powinny być klasyfikowane zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO 14644-1. Należy wyraźnie rozróżnić klasyfikację od procesu monitorowania środowiska, w którym jest prowadzony proces. Maksymalną dopuszczalną liczbę cząstek dla każdej klasy czystości podano w poniższej tabeli.

Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/m³ o wymiarze równym lub większym niż podane w tabeli

	W spoczynku		W działaniu	
Klasa	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000		2.900	3.520.000
D	3.520.000		29.000	nieokreślona

5. W celu klasyfikacji obszaru klasy A minimalna objętość próby pobieranej w każdym punkcie pomiarowym powinna wynosić 1m³. Dla klasy A maksymalna dopuszczalna liczba cząstek < 5,0 µm jest określona przez wymagania normy ISO dla klasy 4.8. Dla klasy B ("w spoczynku") obowiązuje limit normy ISO klasy 5 dla obu wymiarów cząstek. W klasie C ("w spoczynku" oraz "w działaniu") obowiązuje odpowiednio limit klasy 7 i 8 według normy ISO. Dla klasy D ("w spoczynku") liczba cząstek powinna odpowiadać wymaganiom normy ISO klasy 8. Wymagania PN-EN ISO 14644-1 określają metodologię co do minimalnej liczby punktów poboru próbek, jak i wielkości próby w oparciu o limity cząstek o największym wymiarze dla danej klasy oraz metody oceny otrzymanych danych.

6. Podczas klasyfikacji powinny być używane przenośne liczniki cząstek z krótkimi połączeniami pomiędzy elementem próbkującym i analizującym, ze względu na relatywnie większy współczynnik osadzania cząstek < 5,0 µm w zdalnych systemach próbkowania z długimi połączeniami. W systemach jednokierunkowego przepływu powietrza powinny być używane izokinetyczne głowice próbkujące.

7. Klasyfikacja "w działaniu" może być przeprowadzona podczas normalnych operacji produkcyjnych, operacji symulowanych lub podczas testów napełniania pożywką przy symulacji "najgorszego przypadku". Wymagania PN-EN ISO 14644-2 określają wytyczne dotyczące badań, mających na celu wykazanie ciągłej zgodności z wymaganiami założonej klasy czystości.

Monitoring pomieszczeń czystych oraz urządzeń z obszarem czystym

8. Czystość pomieszczeń i urządzeń z lokalnym obszarem czystym powinna być regularnie monitorowana w stanie działania, a punkty monitorowania powinny być wyznaczone w oparciu o analizę ryzyka oraz rezultaty otrzymane podczas ich klasyfikacji.

9. Monitorowanie cząstek w klasie A powinno być prowadzone przez cały czas trwania operacji krytycznych, także w trakcie wykonywania montażu elementów wyposażenia, z wyjątkiem sytuacji gdy ocenia się, że zanieczyszczenia

pochodzące z procesu uszkodziłyby licznik cząstek lub że stanowią zagrożenie związane z np. żywymi organizmami lub radiologiczne. W takich przypadkach monitorowanie w trakcie rutynowego montażu wyposażenia powinno mieć miejsce przed ekspozycją na szkodliwe czynniki. Powinien być również prowadzony monitoring podczas operacji symulacyjnych. W klasie A monitoring powinien być prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby tak, aby mogły być uchwycone wszystkie interwencje, krótkotrwałe zdarzenia i pogorszenie pracy systemu oraz sygnalizowane alarmem przekroczenia limitów alarmowych. Dopuszczalna jest sytuacja, że nie zawsze w trakcie napełniania jest możliwe wykazanie niskich stężeń cząstek $\leq 5,0 \mu\text{m}$ w miejscu napełniania z powodu tworzenia się cząstek lub kropli z samego produktu.

10. Zaleca się, by podobny system monitorowania obowiązywał w klasie B, chociaż częstotliwość próbkowania może być zmniejszona. Skuteczność rozdziału sąsiadujących klas A i B decyduje o systemie monitorowania. W klasie B monitoring powinien być prowadzony z odpowiednią częstotliwością i odpowiednią wielkością próby tak, aby zmiany w poziomie zanieczyszczeń i każde "zużycie eksploatacyjne" systemu mogły być uchwycone, a przekroczenie limitów alarmowych powinno być sygnalizowane alarmem.

11. Systemy monitoringu unoszących się w powietrzu cząstek mogą składać się z niezależnych liczników cząstek, sieci sekwencyjnie przełączanych punktów poboru próbek połączonych z kolektorem do jednego licznika cząstek lub kombinacją tych dwóch rozwiązań. Wybrany system musi być odpowiedni do wymiarów badanych cząstek. Jeżeli system monitorowania składa się z rozdzielnych i połączonych ze sobą głowicy próbkującej i właściwego licznika, długość połączeń oraz promień krzywizny tych połączeń musi być uwzględniony w kontekście osadzania się cząstek w połączeniach. Wybór systemu monitorującego powinien uwzględniać wszelkie ryzyka pochodzące od materiałów używanych w procesie wytwarzania, np. tych z udziałem żywych organizmów czy produktów radiofarmaceutycznych.

12. Wielkość prób pobieranych w monitoringu przy wykorzystaniu systemów zautomatyzowanych będzie zazwyczaj funkcją szybkości próbkowania używanego systemu. Nie jest konieczne, aby objętość próby była taka sama jak ta, której użyto podczas formalnej klasyfikacji pomieszczeń czystych i urządzeń z obszarem czystym.

13. W klasach A i B monitorowanie liczby cząstek $\leq 5,0 \mu\text{m}$ jest szczególnie istotne, gdyż jest to ważne narzędzie diagnostyczne dla wczesnego wykrycia awarii. Sporadyczne wykrycie cząstek $\leq 5,0 \mu\text{m}$ może być błędem spowodowanym zakłóceniami elektromagnetycznymi, przypadkowymi rozbłyskami światła, koincydencją itp. Tym niemniej pojawianie się niskich poziomów liczby cząstek stale lub w kolejnych pomiarach jest objawem możliwości zanieczyszczenia i powinno zostać wyjaśnione. Takie zdarzenia mogą wskazywać na początki niesprawności systemu HVAC, urządzenia napełniającego lub może wskazywać na niewłaściwe praktyki podczas montażu urządzenia i prowadzenia rutynowych operacji.

14. Liczba cząstek podana w tabeli dla stanu "w spoczynku" powinna być uzyskana po krótkim czasie "oczyszczania powietrza" (15-20 min, wartość zalecana) po zakończeniu operacji, gdy w pomieszczeniu nie ma już ludzi.

15. Monitoring pomieszczeń klas C i D "w działaniu" powinien być wykonywany zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem w jakości. Wymagania i limity alarmowe lub działania będą zależeć od rodzaju wykonywanych operacji, lecz powinien być dotrzymany zalecany okres "oczyszczania powietrza".

16. Inne czynniki, takie jak temperatura i wilgotność względna, zależą od produktu i rodzaju przeprowadzanych operacji. Parametry te nie powinny kolidować z przyjętym poziomem czystości.

17. Przykłady czynności wykonywanych w różnych klasach czystości powietrza podano w tabeli poniżej (zobacz także punkty od 28 do 35):

Klasa Przykładowe czynności wykonywane dla produktów z końcową sterylizacją (zobacz punkty 28-30)

- A Napełnianie opakowań produktami, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko
- C Przygotowanie roztworów, gdzie występuje wyjątkowe ryzyko. Napełnianie opakowań produktami
- D Przygotowanie roztworów i składników do późniejszego napełniania

Klasa Przykładowe czynności wykonywane przy produkcji aseptycznej (zobacz punkty 31-35)

- A Przygotowanie i napełnianie aseptyczne opakowań
- C Przygotowanie roztworów przed filtrowaniem
- D Postępowanie z komponentami przy myciu

18. W pomieszczeniach, w których prowadzi się procesy aseptyczne, monitorowanie mikrobiologiczne powinno być prowadzone z dużą częstotliwością, z zastosowaniem następujących metod: płytek sedimentacyjnych, pobierania objętościowych prób powietrza oraz prób z powierzchni (wymazy lub płytki odciskowe). Pobieranie prób w pomieszczeniach, w których aktualnie przebiega produkcja, nie powinno przeszkadzać w ochronie strefy. Podczas przeglądu dokumentacji serii przy zwalnianiu do obrotu produktu końcowego powinny być brane pod uwagę wyniki uzyskane z monitorowania. Kontrola czystości mikrobiologicznej odzieży ochronnej pracowników i powierzchni powinna być prowadzona po wykonaniu operacji krytycznych. Poza czynnościami produkcyjnymi monitorowanie zanieczyszczeń mikrobiologicznych jest wymagane również po walidacji systemów, czyszczeniu i sanityzacji.

19. Zalecane limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych w działaniu:

Zalecane limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych (a)

Klasa próbka

powietrza

cfu/m³ płytki sedimentacyjne (średnica 90 mm) cfu/4 godziny (b) płytki odciskowe (średnica 55 mm) cfu/płytkę odciski palców (dłoń w rękawiczce z 5 palcami) cfu/rękawiczkę

A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) wartości średnie

(b) poszczególne płytki sedymentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny.

20. Dla wyników uzyskiwanych w trakcie monitorowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych i zanieczyszczeń cząstkami należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania. Jeżeli limity te zostaną przekroczone, należy wdrożyć działania korygujące opisane we właściwych standardowych procedurach operacyjnych.

Technologia izolatora

21. Zastosowanie technologii izolatora w celu zminimalizowania interwencji ludzkiej w obszarach przetwarzania może spowodować znaczące zmniejszenie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, pochodzącego z otoczenia, produktów wytwarzanych aseptycznie. Istnieje wiele różnych konstrukcji izolatorów oraz urządzeń do transferu. Izolator oraz otaczające środowisko powinny być tak zaprojektowane, aby mogła być osiągnięta wymagana jakość powietrza dla odpowiednich stref. Izolatory są skonstruowane z różnych materiałów, które mniej lub bardziej są podatne na przedziurawienie i przeciek. Urządzenia do transferu mogą mieć różne rozwiązania - od zawierających pojedyncze lub podwójne drzwi po w pełni szczelne systemy zaopatrzone w mechanizmy sterylizacji.

22. Transfer materiałów do urządzenia oraz na zewnątrz jest jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń. Mimo iż obszar wewnątrz izolatora jest lokalną strefą dla czynności wysokiego ryzyka, nie jest konieczne zachowanie laminarnego przepływu powietrza w obszarze pracy wszystkich urządzeń tego typu.

23. Klasa czystości powietrza wymaganego dla środowiska otaczającego zależy od projektu izolatora i jego zastosowania. Powietrze powinno być kontrolowane i dla procesów aseptycznych powinno odpowiadać przynajmniej klasie czystości D.

24. Izolatory powinny być stosowane wyłącznie po odpowiedniej walidacji. Walidacja powinna uwzględniać wszystkie krytyczne czynniki pracy izolatora, jakość powietrza wewnątrz i na zewnątrz izolatora, oczyszczanie izolatora, proces transferu materiałów, a także jego integralność.

25. Monitorowanie powinno być prowadzone rutynowo i obejmować częste badanie szczelności izolatora oraz systemu rękawic i rękawów.

Technologia formowania, napełniania, zatapiania

26. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania - napełniania - zatapiania są maszynami, w których podczas jednego ciągłego procesu są formowane, napełniane i zatapiane pojemniki z termoplastycznego granulatu. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania - napełniania - zatapiania stosowane w produkcji aseptycznej powinny być wyposażone w skuteczny nawiew powietrza klasy A. Mogą być one zainstalowane w otoczeniu co najmniej klasy C, przy jednoczesnym stosowaniu przez pracowników ubioru odpowiedniego dla klasy A lub B. Warunki otoczenia "w spoczynku" powinny odpowiadać wymaganiom dotyczącym zanieczyszczeń cząstkami zdolnymi do życia oraz cząstkami nieożywionymi, a dla środowiska "w działaniu" wyłącznie limitowi dla cząstek zdolnych do życia. Urządzenia służące do pracy tą technologią, stosowane przy wytwarzaniu produktów przeznaczonych do końcowej sterylizacji, powinny być zainstalowane w środowisku co najmniej klasy D.

27. Z powodu specyfiki tej technologii należy zwrócić uwagę co najmniej na:

- 1) projekt i kwalifikację urządzenia;
- 2) walidację i powtarzalność procesów czyszczenia na miejscu (CIP) i sterylizacji na miejscu (SIP);
- 3) środowisko otaczające pomieszczenia czyste, w którym są umiejscowione urządzenia;
- 4) szkolenie pracowników i ich odzież;
- 5) interwencje w obszarze krytycznym urządzenia, włącznie z połączeniami aseptycznymi przed rozpoczęciem napełniania.

Produkty sterylizowane końcowo

28. Przygotowanie komponentów i większości produktów sterylizowanych końcowo powinno być wykonywane co najmniej w środowisku o klasie czystości D, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami odpowiedniego dla filtracji i sterylizacji. Gdy istnieje podwyższone i nietypowe zagrożenie mikrobiologicznego zanieczyszczenia produktu (gdy produkt jest dobrą pożywką dla wzrostu drobnoustrojów, musi być przechowywany dłuższy czas przed sterylizacją lub istnieje konieczność jego przetwarzania również w otwartych naczyniach), przygotowanie komponentów i produktów powinno odbywać się w środowisku klasy C.

29. Napełnianie pojemników produktami do sterylizacji końcowej powinno odbywać się w środowisku co najmniej klasy C.

30. Gdy istnieje podwyższone ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia, gdy czynność napełniania jest powolna lub gdy otwory szyjek pojemników mają dużą średnicę, lub też gdy z konieczności upływa kilka sekund pomiędzy napełnieniem pojemników, a ich szczelnym zamknięciem, wówczas napełnianie pojemników powinno przebiegać w środowisku klasy A, w otoczeniu co najmniej klasy C. Przygotowanie i napełnianie maści, kremów, zawiesin i emulsji powinno przebiegać w środowisku klasy C, przed końcową sterylizacją.

Przygotowywanie aseptyczne

31. Po umyciu komponenty powinny być przechowywane w środowisku o czystości powietrza co najmniej klasy D. Prace ze sterylnymi materiałami wyjściowymi lub komponentami powinny przebiegać w środowisku o czystości powietrza klasy A w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, jeżeli materiały te nie są później poddawane sterylizacji lub filtracji przez filtry zatrzymujące drobnoustroje.

32. Przygotowanie roztworów, które mają być poddane filtracji sterylizującej, powinno być wykonywane w klasie C; jeżeli nie będą filtrowane, przygotowanie materiałów i produktów powinno być wykonywane w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B.

33. Prace z aseptycznie przygotowywanymi produktami i ich rozlewanie powinno przebiegać w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B.

34. Przed całkowitym zamknięciem przenoszenie częściowo zamkniętych pojemników, jak to stosuje się przy liofilizacji, powinno odbywać się w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B albo w szczelnych tacach transportowych w klasie B.

35. Przygotowanie i napełnianie sterylnych maści, kremów, zawiesin i emulsji powinno przebiegać w środowisku o czystości powietrza klasy A, w otoczeniu środowiska o czystości powietrza klasy B, wówczas gdy produkt jest wystawiony na działanie otoczenia i nie jest następnie filtrowany.

Personel

36. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba pracowników. Jest to szczególnie ważne podczas procesów aseptycznych. Kontrole i inspekcje należy, o ile to możliwe, przeprowadzać z zewnątrz pomieszczeń czystych.

37. Wszyscy pracownicy zatrudnieni w pomieszczeniach czystych (łącznie z tymi, którzy są odpowiedzialni za czyszczenie i konserwację) powinni być regularnie szkoleni w zakresie tematyki istotnej dla prawidłowego wytwarzania produktów sterylnych. Szkolenie powinno obejmować zasady higieny i podstawowe wiadomości z mikrobiologii. Gdy jest niezbędne wprowadzenie do pomieszczeń czystych osób nieprzeszkolonych (ekip budowlanych lub konserwatorskich), należy ze szczególną uwagą je poinstruować i objąć nadzorem.

38. Pracownicy zatrudnieni przy obróbce materiałów z tkanek zwierzęcych lub z hodowli drobnoustrojów, innych niż stosowane w bieżących procesach produkcyjnych, nie powinni mieć wstępu do obszarów, w których prowadzi się produkcję sterylną, o ile nie postępowali zgodnie z rygorystycznie i jednoznacznie określonymi procedurami dotyczącymi wejścia.

39. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości pracowników. Pracownicy biorący udział w wytwarzaniu produktów sterylnych powinni być poinstruowani o obowiązku zgłaszania wszystkich przypadków, które mogą powodować rozsiewanie nienormalnej liczby lub typów zanieczyszczeń. Wskazane są okresowe kontrole stanu zdrowia. Wyznaczona, kompetentna osoba powinna decydować o określonych działaniach w stosunku do pracowników, którzy mogą stanowić zagrożenie mikrobiologiczne.

40. W pomieszczeniach czystych nie powinno się nosić zegarków, biżuterii ani stosować makijażu.

41. Zmiana odzieży i mycie powinny przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami, celem zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych, a także celem zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do pomieszczeń czystych.

42. Rodzaj odzieży i jej jakość powinny być dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości miejsca pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem.

43. Wymagania dla odzieży dla poszczególnych klas czystości są następujące:

- 1) klasa D: włosy na głowie i brodzie powinny być zakryte; należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich butów lub ochraniaczy; należy stosować odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz;
- 2) klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte; należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach i z wysokim kołnierzem oraz odpowiednie buty lub ochraniacze na buty; odzież i obuwie nie powinny być źródłem włókien lub cząstek;
- 3) klasa A lub B: nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy na głowie, brodzie i wąsy; nakrycie głowy powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu; twarz powinna być osłonięta maską ochronną, aby zapobiegać rozsiewaniu się kropelek; należy nosić wyjałowione, niepokryte talkiem rękawice gumowe lub lateksowe i wyjałowione lub dezynfekowane obuwie; nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów pod rękawice; odzież ochronna nie powinna być potencjalnym źródłem włókien lub cząstek oraz powinna zatrzymywać cząstki pochodzące z ciała pracownika.

44. Odzież zewnętrzna nie powinna być wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta jałowa odzież ochronna (sterylizowana lub odpowiednio odkażona) powinna być dostarczana każdemu pracownikowi w klasie A lub B na każdą sesję produkcyjną. Rękawice powinny być regularnie dezynfekowane podczas pracy. Maski i rękawice powinny być zmieniane przynajmniej przed każdym cyklem pracy w pomieszczeniach tej klasy.

45. Odzież przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych powinna być prana i chroniona tak, aby nie powodować gromadzenia się dodatkowych zanieczyszczeń, które mogą być później rozsiewane. Te czynności powinny przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami. Wskazane jest pranie tej odzieży w oddzielnych pralniach. Włókna uszkodzone przez nieodpowiednie pranie lub wyjaławianie mogą zwiększać ryzyko rozsiewania cząstek.

Pomieszczenia

46. W pomieszczeniach czystych wszelkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone, w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekujących.

47. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia w pomieszczeniach czystych nie powinno być trudno dostępnych miejsc. Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby unikać miejsc trudnych do wyczyszczenia. Z tego powodu rozsuwane drzwi mogą być niewskazane.

48. Maskujące płyty sufitowe powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia pomieszczeń czystych przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.

49. Rury i kanały wentylacyjne oraz inne media należy instalować w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia.

50. W obszarach o klasie czystości A lub B, w których prowadzone są operacje, aseptyczne umieszczanie zlewów i otwartych odpływów jest zabronione. W pomieszczeniach innych klas pomiędzy maszyną lub zlewem a odpływem

powinny być zainstalowane przerwy powietrzne. Odpływowe studzienki podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie powinny być zaopatrzone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody.

51. Przebieralnie powinny być zaprojektowane jako śluzy, zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży ochronnej. Pomieszczenia te powinny być skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem. Powietrze w ostatniej części przebieralni powinno być tej samej klasy czystości co klasa czystości pomieszczenia produkcyjnego "w spoczynku", do którego przebieralnia prowadzi. Wskazane są oddzielne przebieralnie dla osób wchodzących i wychodzących z pomieszczeń czystych. Umywalnie powinny znajdować się wyłącznie w pierwszej części przebieralni.

52. Drzwi śluzy nie powinny otwierać się jednocześnie. System blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych wizualnych lub dźwiękowych powinien zabezpieczać przed możliwością otwarcia więcej niż jednych drzwi jednocześnie.

53. Filtrowane powietrze powinno być dostarczane w ilości gwarantującej utrzymanie nadciśnienia i przepływu powietrza w kierunku do otaczających pomieszczeń o niższej klasie czystości, w każdych warunkach operacyjnych. Powinna być skuteczna wymiana powietrza w czystym obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza powinna wynosić 10-15 Pa (wartości zalecane). Szczególną uwagę należy zwrócić na ochronę stref największego ryzyka, tj. środowiska otaczającego otwarty produkt i czyste komponenty, które mają kontakt z produktem. Różne zalecenia dotyczące dostarczanego powietrza i różnic ciśnień mogą wymagać modyfikacji, gdy jest to konieczne ze względu na zapobieganie rozprzestrzenianiu się niektórych materiałów np. patogenicznych, wysoce toksycznych, radioaktywnych lub żywych kultur wirusowych i bakteryjnych. Dekontaminacja pomieszczeń i powietrza opuszczającego pomieszczenia czyste może być konieczna w przypadku operacji stwarzających zagrożenie dla środowiska.

54. Należy wykazać, że przepływ powietrza nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia produktu; np. należy zapewnić, że przepływ powietrza nie powoduje rozsiewania cząstek pochodzących od osób, czynności lub maszyn do stref podwyższonego ryzyka dla produktu.

55. Powinien istnieć system ostrzegawczy, wskazujący na uszkodzenie instalacji wentylacyjnej dostarczającej powietrze. Należy zamontować wskaźniki różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami, tam gdzie różnice te są istotne. Wartości różnicy ciśnień powinny być regularnie rejestrowane lub dokumentowane w inny sposób.

Wyposażenie

56. Transportery taśmowe nie powinny przechodzić przez ściany oddzielające pomieszczenia czyste klasy A lub B od pomieszczeń produkcyjnych o niższej klasie czystości powietrza, z wyjątkiem sytuacji, gdy pas jest wyjąławiany w sposób ciągły (np. w tunelu sterylizacyjnym).

57. Urządzenia, armatura i sposób obsługi, w miarę możliwości, powinny być zaprojektowane i zainstalowane tak, aby wszystkie czynności, zabiegi konserwacyjne i naprawy mogły być wykonywane z zewnątrz pomieszczeń czystych. Gdy wymagana jest sterylizacja, należy ją przeprowadzać po powtórny, kompletnym zmontowaniu aparatury, gdy tylko jest to możliwe.

58. Jeżeli konserwacja urządzeń jest przeprowadzana w obrębie obszaru czystego, a wymagane normy czystości lub aseptyczności nie zostały zachowane w trakcie pracy, obszar ten powinien zostać wyczyszczony, zdezynfekowany, a tam gdzie jest to konieczne, wysterylizowany przed wznowieniem produkcji.

59. Stacje uzdatniania wody i systemy jej dystrybucji powinny być zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w taki sposób, aby zapewnić źródło wody o odpowiedniej jakości. Nie powinny one działać poza zaprojektowanymi dla nich granicami wydajności. Woda do wstrzykiwań powinna być produkowana, przechowywana i rozprowadzana w sposób zapobiegający wzrostowi drobnoustrojów, przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70 °C.

60. Wszystkie urządzenia, takie jak sterylizatory, systemy uzdatniania i filtracji powietrza, filtry oddechowe i filtry gazowe, systemy uzdatniania, wytwarzania, przechowywania i dystrybucji wody powinny być walidowane i konserwowane zgodnie z ustalonym planem; ich włączenie do ponownego użycia powinno być zatwierdzane.

Utrzymanie czystości

61. Szczególnie ważne jest utrzymanie czystości w obszarach czystych. Pomieszczenia czyste powinny być dokładnie czyszczone zgodnie z pisemnym programem. W przypadku stosowania środków dezynfekcyjnych należy używać więcej niż jednego ich rodzaju. Należy prowadzić regularne monitorowanie skuteczności środków dezynfekcyjnych w celu wykrycia rozwoju opornych szczepów bakteryjnych.

62. Czystość stosowanych środków dezynfekcyjnych i detergentów powinna być monitorowana w celu wykrycia zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Roztwory powinny być przechowywane w czystych pojemnikach przez ograniczony i określony czas, jeżeli nie były wyjąławione. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w pomieszczeniach klasy A i B powinny być sterylizowane przed użyciem.

63. Do zwalczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych w trudno dostępnych miejscach pomieszczeń czystych może być wykorzystywana dezynfekcja gazowa (fumigacja).

Przetwarzanie

64. W każdym etapie produkcji, włączając etapy przed sterylizacją, powinny być podejmowane działania prowadzące do zmniejszenia ilości zanieczyszczeń.

65. Przygotowanie produktów pochodzenia mikrobiologicznego i napełnianie nimi pojemników nie powinno być wykonywane w obszarach przeznaczonych do wytwarzania innych produktów leczniczych. Po inaktywacji, szczepionki zawierające zabite drobnoustroje lub ich ekstrakty mogą być napełniane w tych samych pomieszczeniach, co inne sterylne produkty lecznicze.

66. Walidacja procesu aseptycznego powinna obejmować symulację procesu z zastosowaniem pożywki (napełnianie pożywką). Wybór pożywki powinien być dokonany z uwzględnieniem postaci farmaceutycznej produktu oraz selektywności, klarowności, stężenia i możliwości sterylizacji pożywki.

67. Badanie symulacyjne procesu powinno naśladować, tak dokładnie, jak to jest możliwe, rutynowy proces aseptycznego wytwarzania i obejmować wszystkie krytyczne, następujące po sobie etapy wytwarzania. Powinno się również brać pod uwagę różne interwencje mogące pojawić się podczas normalnej produkcji, jak również najgorsze możliwe warunki prowadzenia procesu (warunki najgorszego przypadku).

68. Badania symulacyjne procesu powinny być wykonane jako walidacja wstępna z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie próbami symulacyjnymi dla każdej zmiany pracowników. Próby symulacyjne procesu powinny być powtarzane w określonych odstępach czasu i po każdej istotnej modyfikacji instalacji wentylacyjnej, sprzętu, procesu i liczby zmian pracowników. Próby symulacyjne procesu powinny być powtarzane dwa razy w roku dla każdej zmiany pracowników i każdego procesu.

69. Liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być wystarczająca, aby umożliwić wiarygodną ocenę. Dla małych serii liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być przynajmniej równa wielkości serii. Celem powinno być osiągnięcie zerowego wzrostu; należy zastosować następującą procedurę, gdy napełniane jest:

- 1) mniej niż 5.000 jednostek - nie powinno się wykryć ani jednej zakażonej jednostki;
- 2) od 5.000 do 10.000 jednostek:
 - a) jedna (1) zakażona jednostka powinna spowodować wszczęcie postępowania wyjaśniającego, łącznie z rozważeniem powtórnego przeprowadzenia testu napełniania pożywką,
 - b) dwie (2) zakażone jednostki uważa się za powód do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego;
- 3) więcej niż 10.000 jednostek:
 - a) jedna (1) zakażona jednostka powinna spowodować wszczęcie postępowania wyjaśniającego,
 - b) dwie (2) zakażone jednostki uważa się za powód do przeprowadzenia rewalidacji, po przeprowadzeniu postępowania wyjaśniającego.

70. Dla każdej wielkości testu napełniania pożywką już sporadyczne przypadki zanieczyszczenia mikrobiologicznego mogą wskazywać na obecność niewielkiego skażenia, którego źródło powinno być wyjaśnione. Postępowanie wyjaśniające w przypadku znaczących niepowodzeń w tym teście powinno obejmować analizę potencjalnego wpływu na zapewnienie sterylności wszystkich serii wyprodukowanych od czasu ostatniego pomyślnie zakończonego testu napełniania pożywką.

71. Prowadzenie walidacji nie może stanowić zagrożenia dla procesu produkcyjnego.

72. Źródła wody, urządzenia do jej uzdatniania oraz uzdatniona woda powinny być regularnie monitorowane pod względem zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych i, jeżeli ma to zastosowanie, endotoksyn. Należy przechowywać dokumentację wyników monitorowania oraz zapisy podjętych działań korygujących.

73. Czynności wykonywane w pomieszczeniach czystych, zwłaszcza w trakcie operacji aseptycznych, powinny być ograniczone do minimum, a poruszanie się pracowników powinno odbywać się w sposób zorganizowany i kontrolowany w celu uniknięcia uwalniania się nadmiaru cząstek i drobnoustrojów, związanego ze zwiększoną aktywnością. Temperatura i wilgotność powietrza w pomieszczeniach nie powinna być nadmiernie wysoka ze względu na rodzaj noszonej odzieży.

74. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne materiałów wyjściowych powinno być minimalne. Specyfikacje powinny zawierać wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, jeżeli taka potrzeba została wykazana przez wyniki monitorowania poziomu zanieczyszczeń.

75. W czystych pomieszczeniach należy zmniejszyć do minimum liczbę pojemników i materiałów wykazujących skłonność do odszczepiania włókien.

76. Gdy ma to zastosowanie, należy podjąć środki w celu zminimalizowania zanieczyszczenia produktu gotowego cząstkami.

77. Po ostatnim etapie procesu czyszczenia należy postępować z komponentami, pojemnikami i wyposażeniem w taki sposób, aby nie doszło do ich ponownego zanieczyszczenia.

78. Przerwy pomiędzy myciem, suszeniem i sterylizacją komponentów, pojemników i wyposażenia, a także przerwy pomiędzy ich sterylizacją i użyciem powinny być możliwie krótkie. Powinien zostać ustalony limit czasowy odpowiedni do warunków przechowywania.

79. Czas od rozpoczęcia przygotowania roztworu do jego sterylizacji lub sączenia przez filtry zatrzymujące drobnoustroje powinien być jak najkrótszy. Należy określić maksymalny dopuszczalny limit czasu dla każdego produktu, uwzględniając jego skład oraz zalecaną metodę przechowywania.

80. Obciążenie mikrobiologiczne produktu przed sterylizacją powinno być monitorowane. Należy ustalić robocze granice poziomów zanieczyszczeń bezpośrednio przed sterylizacją, związane ze skutecznością stosowanej metody sterylizacji. Dla każdej serii powinno być wykonane oznaczenie obciążenia mikrobiologicznego, zarówno dla produktów napełnianych aseptycznie, jak i końcowo sterylizowanych. W przypadku produktów sterylizowanych końcowo, gdy parametry sterylizacji są ustalone na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów ("overkill"), obciążenie mikrobiologiczne może być tylko monitorowane w odpowiednio wyznaczonych odstępach czasowych. W systemach zwalniania parametrycznego badanie obciążenia mikrobiologicznego powinno być wykonywane dla każdej serii jako badanie międzyoperacyjne. Kiedy ma to zastosowanie, powinien być monitorowany poziom endotoksyn. Wszystkie roztwory, a w szczególności płyny infuzyjne o dużej objętości, powinny być przesączone przez filtry zatrzymujące drobnoustroje umieszczone, jeżeli to możliwe bezpośrednio przed napełnianiem.

81. Komponenty, pojemniki, wyposażenie i wszystkie inne przedmioty potrzebne w pomieszczeniu czystym, gdzie prowadzi się operacje aseptyczne, powinny być sterylizowane i przekazywane do pomieszczenia czystego poprzez przelotowe sterylizatory wmontowane w ścianę albo przy zastosowaniu procedur zapewniających osiągnięcie tego samego celu - niewprowadzania zanieczyszczeń. Niepalne gazy powinny być filtrowane za pomocą filtrów zatrzymujących drobnoustroje.

82. Skuteczność każdej nowej procedury powinna być walidowana, a walidacja powinna podlegać weryfikacji w ustalonych odstępach czasu w oparciu o dane historyczne lub gdy wprowadzona jest istotna zmiana w procesie lub urządzeniach.

Sterylizacja

83. Wszystkie procesy sterylizacji powinny być zwalidowane. Szczególną uwagę należy zwrócić na metody sterylizacji nieopisane w aktualnym wydaniu Farmakopei Europejskiej, a także na sterylizację produktów niebędących prostymi roztworami wodnymi lub olejowymi. Gdy jest to możliwe, należy stosować sterylizację termiczną. W każdej sytuacji sterylizacja musi przebiegać zgodnie z tym, co zadeklarowano w dokumentacji dopuszczenia do obrotu i zezwolenia na wytwarzanie.

84. Przed zastosowaniem każdego procesu sterylizacji należy wykazać jego przydatność dla danego produktu i jego skuteczność na podstawie osiągnięcia pożądaných warunków sterylizujących we wszystkich częściach sterylizowanego ładunku przy wszystkich sposobach ładunku, jakie mogą być prowadzone, przez pomiary parametrów fizycznych i, gdzie ma to zastosowanie, przez biologiczne wskaźniki. Walidację procesu powinno się weryfikować w ustalonych przedziałach czasowych przynajmniej raz w roku i w przypadku wprowadzania istotnych zmian. Zapisy powinny być przechowywane.

85. Aby proces sterylizacji był skuteczny, musi być zaprojektowany w taki sposób, aby umożliwić poddanie całego materiału przewidzianego do sterylizacji wymaganym działaniom.

86. Dla wszystkich procesów sterylizacyjnych należy ustalić walidowane konfiguracje ładunku.

87. Stosowanie wskaźników biologicznych należy traktować jako dodatkową metodę śledzenia procesu sterylizacji. Powinny być one przechowywane i stosowane zgodnie z instrukcjami wytwórców, a ich jakość powinna być sprawdzana przez stosowanie kontroli pozytywnych. Jeśli są używane wskaźniki biologiczne, należy stosować specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia wprowadzania zanieczyszczeń mikrobiologicznych pochodzących ze wskaźników.

88. Powinny istnieć czytelne sposoby odróżnienia produktów, które nie były sterylizowane, od tych, które były poddane temu procesowi. Każdy koszyk, taca lub inny pojemnik, zawierający produkty lub materiały poddawane sterylizacji, powinien posiadać wyraźną etykietę z nazwą, numerem serii i informacją, czy był już sterylizowany. Mogą być stosowane wskaźniki takie, jak taśma autoklawowa, jeżeli ma to zastosowanie, aby wskazać, czy seria (część serii) została poddana sterylizacji. Wskaźniki informują o przeprowadzeniu sterylizacji, ale nie świadczą o sterylności serii.

89. Zapisy dotyczące sterylizacji powinny być dostępne dla każdego cyklu sterylizacyjnego. Powinny być one zatwierdzane jako część procedury zwalniania serii.

Sterylizacja termiczna

90. Każdy cykl sterylizacji termicznej powinien być zapisany w postaci wykresu przebiegu temperatury w czasie, w odpowiedniej skali, albo za pomocą innego urządzenia o odpowiedniej dokładności i precyzji. Usytuowanie czujników temperatury zastosowanych do kontroli lub zapisów powinno być określone podczas walidacji i, tam gdzie ma to zastosowanie, porównane z drugim niezależnym czujnikiem temperatury umieszczonym w tym samym miejscu.

91. Wskaźniki chemiczne lub biologiczne mogą być stosowane, ale nie powinny zastępować pomiarów fizycznych.

92. Mierzenie czasu sterylizacji należy rozpocząć po osiągnięciu wymaganej temperatury przez całość sterylizowanego ładunku. Czas ten musi być ustalony dla każdego typu sterylizowanego ładunku.

93. W czasie chłodzenia, po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacyjnym, należy podjąć środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wysterylizowanego wsadu. Każdy płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia, kontaktujący się z produktem, powinien być wysterylizowany, chyba że wykazane zostanie, że nieszczelne pojemniki nie będą dopuszczane do użytku.

Sterylizacja wilgotnym ciepłem

94. Podczas procesu sterylizacji parą wodną zarówno temperatura, jak i ciśnienie powinny być monitorowane. Oprzyrządowanie systemu regulacji powinno być niezależne od oprzyrządowań systemów monitorujących, a także rejestrujących. Gdy stosowane systemy regulacyjne i monitorujące są zautomatyzowane, muszą być zwalidowane, aby zapewnić, że są spełnione wymagania krytyczne dla skuteczności procesu sterylizacji. Usterki w systemie i błędy w cyklu powinny być przez ten system rejestrowane i obserwowane przez operatora. Odczyty niezależnych mierników temperatury powinny być rutynowo sprawdzane i porównywane z wykresem zarejestrowanym podczas sterylizacji. Jeżeli w dnie komory sterylizacyjnej znajduje się odpływ, może być konieczne rejestrowanie temperatury w tym miejscu. Należy z odpowiednią częstotliwością sprawdzać szczelność komory sterylizacyjnej, jeżeli część cyklu sterylizacji jest prowadzona w podciśnieniu.

95. Materiały przeznaczone do sterylizacji, inne niż produkty znajdujące się w szczelnych pojemnikach, powinny być opakowane w materiał umożliwiający usunięcie powietrza oraz penetrację pary, ale zabezpieczający przed ponownym zanieczyszczeniem po sterylizacji. Wszystkie części sterylizowanego ładunku powinny mieć kontakt z czynnikiem sterylizującym przez wymagany okres czasu w wymaganej temperaturze.

96. Należy zapewnić, aby para stosowana do sterylizacji była odpowiedniej jakości i nie zawierała domieszek, które mogłyby spowodować zanieczyszczenie produktu lub urządzenia.

Sterylizacja suchym, gorącym powietrzem

97. Urządzenia do sterylizacji termicznej na sucho powinny mieć obieg powietrza wewnątrz komory i utrzymywać nadciśnienie, aby zapobiegać dopływowi do komory sterylizacyjnej niesterylizowanego powietrza z otoczenia. Powietrze dopływające do komory powinno przepływać przez filtry HEPA. Jeżeli proces sterylizacji suchym, gorącym powietrzem ma na celu usunięcie pyrogenów, jako badania walidacyjne, wymagane są testy kontrolne z użyciem endotoksyn.

Sterylizacja radiacyjna

98. Sterylizacja radiacyjna jest używana głównie w przypadku materiałów i produktów wrażliwych na wysoką temperaturę. Wiele produktów leczniczych i niektóre materiały opakowaniowe są wrażliwe na promieniowanie jonizujące, dlatego też stosowanie tej metody możliwe jest tylko w przypadku doświadczalnego potwierdzenia braku szkodliwych skutków. Naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym nie jest zwykle uznawane za metodę sterylizacji.

99. Podczas sterylizacji powinna być mierzona dawka promieniowania. Do pomiarów tych powinny być używane dozymetry, których wskazania, niezależnie od dawki promieniowania, umożliwiają ilościowy pomiar dawki pochłoniętej przez produkt. Dozymetry powinny być umieszczone w sterylizowanym ładunku w odpowiedniej liczbie i dostatecznie blisko siebie, aby zapewnić, że zawsze jest jeden dozymetr w zasięgu źródła promieniowania. Dozymetry plastikowe mogą być używane tylko w ustalonym czasie od momentu kalibracji. Zaabsorbowana dawka powinna być odczytana w krótkim czasie po ekspozycji na promieniowanie.

100. Wskaźniki biologiczne mogą być stosowane tylko jako kontrola dodatkowa.

101. Procedury walidacji powinny zapewniać, że badano wpływ zmian gęstości ładunku na skuteczność sterylizacji.

102. Procedury postępowania z materiałami sterylizowanymi powinny zabezpieczać przed pomieszczeniem materiałów napromienionych i nienapromienionych. Każde opakowanie powinno być opatrzone wrażliwym na promieniowanie wskaźnikiem barwnym odróżniającym opakowanie przed i po napromienieniu.

103. Całkowita dawka promieniowania powinna być wprowadzona w ciąg określonego wcześniej przedziału czasowego.

Sterylizacja tlenkiem etylenu

104. Sterylizacja tlenkiem etylenu powinna być stosowana tylko wówczas, gdy inne metody nie są możliwe do zastosowania. Walidacja procesu powinna wykazać, że gaz nie działa szkodliwie na produkt, a warunki i czas odgazowywania pozwalają na usunięcie pozostałości gazu oraz produktów reakcji do ustalonych, dopuszczalnych limitów dla danego materiału lub produktu.

105. Istotny jest bezpośredni kontakt gazu z komórkami drobnoustrojów. Należy podjąć środki ostrożności, aby uniknąć możliwości, że organizmy będą znajdować się wewnątrz kryształów lub wysuszonego białka. Rodzaj i ilość materiałów opakowaniowych może mieć znaczący wpływ na proces sterylizacji.

106. Przed ekspozycją na gaz materiały powinny być doprowadzone do równowagi względem wilgotności i temperatury wymaganej dla tego procesu. Powinno się zoptymalizować czas uzyskania wymaganej wilgotności i temperatury wobec potrzeby skrócenia czasu przed sterylizacją.

107. Każdy cykl sterylizacji powinien być kontrolowany odpowiednimi wskaźnikami biologicznymi, rozmieszczonymi w odpowiedniej liczbie w całym ładunku. Uzyskane wyniki powinny stanowić część raportu serii.

108. Dla każdego cyklu sterylizacyjnego należy prowadzić zapisy dotyczące: czasu trwania całego cyklu, ciśnienia, temperatury i wilgotności wewnątrz komory podczas procesu oraz stężenia i całkowitej ilości użytego gazu. Ciśnienie i temperatura powinny być rejestrowane na wykresie podczas całego cyklu. Zapisy te powinny stanowić część raportu serii.

109. Po sterylizacji ładunek komory powinien być przechowywany w sposób kontrolowany, w warunkach zapewniających odpowiednie wentylowanie, pozwalające zmniejszyć pozostałości tlenku etylenu i produktów reakcji do określonego poziomu. Proces ten powinien być zwalidowany.

Filtracja produktów leczniczych, które nie mogą być sterylizowane w swoich końcowych pojemnikach

110. Sama filtracja nie jest uznawana za wystarczającą, jeżeli jest możliwa sterylizacja w końcowym pojemniku. Z metod obecnie dostępnych jest preferowana sterylizacja parą. Jeżeli produkt nie może być sterylizowany w opakowaniu końcowym, roztwory lub ciecze mogą być filtrowane do wysterylizowanych pojemników przez sterylne filtry o nominalnej wielkości porów 0,22 µm (lub mniejszych) lub o równoważnych możliwościach zatrzymywania drobnoustrojów. Takie filtry mogą usuwać większość bakterii i pleśni, ale nie wszystkie wirusy lub mykoplazmy. Należy rozważyć zastosowanie w pewnym stopniu procesów obróbki termicznej jako uzupełnienia filtracji.

111. Z uwagi na potencjalne dodatkowe ryzyko, jakie niesie metoda filtracji w porównaniu z innymi metodami sterylizacji, wskazana może być druga filtracja poprzez kolejny wysterylizowany filtr zatrzymujący drobnoustroje, bezpośrednio przed napełnianiem. Końcowa filtracja sterylna powinna być przeprowadzona tak blisko miejsca napełniania, jak tylko jest to możliwe.

112. Odszczepianie włókien przez filtry powinno być minimalne.

113. Integralność filtra sterylizującego powinna być sprawdzona przed użyciem i potwierdzona natychmiast po każdym zakończeniu procesu filtracji odpowiednią metodą, testem pęcherzykowym, dyfuzyjnym albo ciśnieniowym. Podczas walidacji należy określić czas potrzebny do przesączenia znanej objętości roztworu i różnicę ciśnień na membranie filtracyjnej. Każde znaczące odstępstwa stwierdzone podczas prowadzenia rutynowego procesu wytwarzania powinny zostać zapisane i zbadane. Wyniki kontroli należy rejestrować i dołączyć do raportu serii. Integralność filtrów dla krytycznych gazów i filtrów oddechowych powinna być potwierdzana po użyciu, a integralność innych filtrów powinna być potwierdzana w odpowiednich przedziałach czasowych.

114. Ten sam filtr nie powinien być stosowany dłużej niż przez jeden dzień pracy, jeżeli możliwość dłuższego stosowania nie została zwalidowana.

115. Filtr nie powinien oddziaływać na produkt przez usuwanie składników z produktu lub uwalnianie substancji do produktu.

Zakończenie procesu produkcji produktów sterylnych

116. Częściowo zakorkowane fiolki z produktem poddanym liofilizacji powinny znajdować się w warunkach klasy A do momentu pełnego zakorkowania.

117. Pojemniki powinny być zamykane według odpowiednich, zwalidowanych metod. Pojemniki zamykane drogą zatapiania, szklane lub plastikowe ampułki, powinny być w 100 % poddawane badaniom na szczelność. Szczelność próbek innych pojemników powinna być sprawdzana zgodnie z odpowiednimi procedurami.

118. System zamknięcia aseptycznie napełnianych fiolek nie jest w pełni integralny do momentu, gdy zakorkowana fiołka zamknięta jest aluminiowym kapslem. Dlatego też nakładanie kapsli powinno mieć miejsce najszybciej, jak to jest możliwe po zakorkowaniu.

119. Jako że urządzenia stosowane do kapslowania fiolek są źródłem dużych ilości cząstek mechanicznych, powinny być usytuowane na osobnych stanowiskach wyposażonych w skuteczny odciąg powietrza.

120. Kapslowanie fiolek może mieć miejsce jako proces aseptyczny z użyciem wysterylizowanych kapsli lub jako proces czysty przeprowadzany na zewnątrz strefy aseptycznej. W drugim przypadku fiołki powinny być chronione poprzez warunki klasy A do momentu opuszczenia obszaru aseptycznego, później zakorkowane fiołki powinny być chronione nawiewem powietrza klasy A do momentu założenia kapsla.

121. Fiołki, w których brakuje korków lub zostały nieprawidłowo zakorkowane, powinny być odrzucone przed kapslowaniem. Gdy stacja kapslowania wymaga interwencji ze strony pracowników, powinna być zastosowana właściwa technologia, by zapobiec bezpośredniemu kontaktowi z fiołkami w celu zminimalizowania zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

122. Bariery ograniczające dostęp lub izolatory mogą mieć korzystny wpływ na zapewnienie wymaganych warunków i zminimalizowanie bezpośrednich interwencji pracowników w operację kapslowania.

123. W pojemnikach zamykanych próżniowo należy kontrolować utrzymanie próżni po odpowiednim, wcześniej określonym czasie.

124. Pojemniki napełnione produktami do stosowania iniekcyjnego powinny być badane indywidualnie w celu wykrycia zanieczyszczeń lub innych wad. Badania wizualne należy wykonywać w odpowiednich i kontrolowanych warunkach oświetlenia, stosując odpowiednie tło. Pracownicy wykonujący te badania muszą być poddawani regularnym badaniom wzroku, także w okularach, jeżeli je noszą. Pracownicy dokonujący kontroli wizualnej powinni mieć zagwarantowane częste przerwy w pracy. Tam, gdzie stosuje się inne metody kontroli, proces powinien być zwalidowany, a działanie stosowanych urządzeń sprawdzane w określonych odstępach czasu. Wyniki powinny być zapisywane.

Kontrola jakości

125. Badanie jakości produktu końcowego powinno być uważane tylko za ostatnie badanie z serii działań kontrolnych zapewniających sterylność. Test powinien być zwalidowany dla danego produktu.

126. W przypadkach gdy jest zatwierdzone zwalnianie parametryczne, należy zwrócić uwagę na walidację i monitorowanie całego procesu wytwarzania.

127. Próby pobierane do badania jakości powinny być reprezentatywne dla całej serii. W szczególności powinny zawierać próby pobrane z części serii, uważanych za najbardziej zagrożone zanieczyszczeniem:

- 1) w przypadku produktów napełnianych w warunkach aseptycznych, próby powinny zawierać pojemniki napełniane na początku, jak i na końcu serii i po każdej poważnej interwencji;
- 2) w przypadku produktów sterylizowanych termicznie w końcowych pojemnikach, należy pobierać próby z miejsc o potencjalnie najniższej temperaturze.

ZAŁĄCZNIK Nr 2

ANEKS 3

WYTWARZANIE PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Reguła

Wytwarzanie produktów radiofarmaceutycznych powinno być prowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla Produktów Leczniczych Część I i II. Niniejszy aneks odnosi się w szczególności do określonych praktyk, które mogą być specyficzne dla produktów radiofarmaceutycznych.

Uwaga i.

Niniejszy aneks nie obejmuje przygotowywania produktów radiofarmaceutycznych w pracowniach radiofarmaceutycznych (szpitalnych czy aptecznych) przy użyciu generatorów i zestawów posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Uwaga ii.

Zgodnie z przepisami ochrony radiologicznej należy zapewnić, aby każde zastosowanie medyczne było prowadzone pod nadzorem lekarskim. W przypadku zastosowania diagnostyki lub terapii z wykorzystaniem medycyny nuklearnej powinien być obecny ekspert z zakresu fizyki medycznej.

Uwaga iii.

Niniejszy aneks ma zastosowanie również w przypadku produktów radiofarmaceutycznych używanych do badań klinicznych.

Uwaga iv.

Transport produktów radiofarmaceutycznych regulują przepisy Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (IAEA), wymagania ochrony radiologicznej oraz krajowe przepisy dotyczące przechowywania towarów niebezpiecznych klasy 7.

Uwaga v.

Uznaje się, że istnieją inne niż opisane w tym aneksie dopuszczalne metody prowadzące do spełnienia wymagań Zapewnienia Jakości. Metody te powinny zostać zwalidowane i zapewnić poziom Zapewnienia Jakości co najmniej równorzędny do poziomu wprowadzonego tym aneksem.

Wprowadzenie

1. Wytwarzanie i późniejsze dalsze postępowanie z produktami radiofarmaceutycznymi jest potencjalnie niebezpieczne. Poziom ryzyka zależy w szczególności od typu promieniowania, energii promieniowania i okresu

połowicznego rozpadu radioaktywnych izotopów. Należy zwrócić szczególną uwagę na zabezpieczenie przed zanieczyszczeniem krzyżowym, pozostałościami radionuklidów i usuwanie odpadów.

2. Niektóre produkty radiofarmaceutyczne, z powodu krótkiego okresu trwałości zawartych w nich radionuklidów, mogą być zwalniane przed ukończeniem pełnych badań jakościowych. W takim przypadku, bardzo ważny jest szczegółowy opis całości procedury zwalniania łącznie z odpowiedzialnością zaangażowanego personelu oraz stała ocena skuteczności systemu zapewnienia jakości.

3. Niniejsze przepisy mają zastosowanie w procedurach wytwarzania używanych przez wytwórców przemysłowych, instytuty lub centra nuklearne oraz centra PET przy produkcji i kontroli jakości następujących typów produktów:

- * radiofarmaceutycznych
- * radiofarmaceutycznych emisji pozytonowej (PET)
- * radioaktywnych prekursorów dla produktów radiofarmaceutycznych
- * generatorów radionuklidowych

Typ wytwarzania Nie GMP* GMP część II i I (wzrastająco) włącznie z odpowiednimi aneksami

produkty radiofarmaceutyczne/

produkty radiofarmaceutyczne PET/

prekursory radioaktywne produkcja w reaktorach/

cyklotronach synteza chemiczna etapy oczyszczania przetwarzanie, formowanie i dozowanie wytwarzanie w warunkach aseptycznych lub końcowa sterylizacja

generatory radionuklidowe produkcja w reaktorach/

cyklotronach przetwarzanie

* Materiał tarczowy oraz układ przenoszenia (transportu) materiału tarczowego z cyklotronu do modułu syntezy (instalacji syntezy, urządzenia do syntezy) może być uważany za pierwszy etap wytwarzania substancji czynnej.

4. Wytwórca produktów radiofarmaceutycznych powinien opisać i uzasadnić etapy wytwarzania substancji aktywnych oraz gotowego produktu leczniczego zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania (część I i II) mającymi zastosowanie w specyficznych etapach wytwarzania lub procesu.

5. Przygotowanie produktów radiofarmaceutycznych wymaga zastosowania przepisów ochrony radiologicznej.

6. Produkty radiofarmaceutyczne do podawania pozajelitowego powinny spełniać wymagania sterylności dla produktów podawanych pozajelitowo, a tam gdzie to konieczne, należy zapewnić aseptyczne warunki pracy, takie jak podczas wytwarzania produktów sterylnych (aneks 1).

7. Specyfikacje i procedury badań kontroli jakości dla najpowszechniej używanych produktów radiofarmaceutycznych są określone w Farmakopei Europejskiej lub w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

Badania kliniczne

8. Produkty radiofarmaceutyczne przeznaczone do badań klinicznych jako badane produkty lecznicze powinny dodatkowo być wytwarzane zgodnie z wytycznymi zawartymi w aneksie 13.

Zapewnienie jakości

9. Zapewnienie jakości ma szczególne znaczenie podczas wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych, z uwagi na ich specjalny charakter, małą ilość i niekiedy konieczność podania pacjentowi przed zakończeniem wszystkich badań.

10. Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych, produkt radiofarmaceutyczny musi być starannie chroniony przed skażeniem i zanieczyszczeniem krzyżowym. Dodatkowo, zarówno środowisko, jak i pracownicy muszą podlegać ochronie radiologicznej. Oznacza to, że rola skutecznego systemu zapewnienia jakości ma najwyższą wagę.

11. Jest bardzo ważne, aby dane otrzymywane w wyniku monitorowania pomieszczeń i procesu były dokładnie zapisywane i oceniane jako część procesu zwalniania.

12. Przy wytwarzaniu produktów radiofarmaceutycznych powinny być stosowane zasady kwalifikacji i walidacji, a do określenia ich zakresu należy zastosować zarządzanie ryzykiem, żeby dotrzymać zarówno zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania, jak i ochrony radiologicznej.

Personel

13. Wszystkie operacje wytwórcze powinny być przeprowadzane pod kontrolą personelu posiadającego dodatkowe kompetencje w zakresie ochrony radiologicznej. Personel zaangażowany w produkcję, kontrolę analityczną i zwalnianie produktów radiofarmaceutycznych powinien być właściwie przeszkolony w zakresie specyficznych aspektów systemu zarządzania jakością produktów radiofarmaceutycznych. Osoba Wykwalifikowana powinna mieć całkowitą odpowiedzialność za zwolnienie produktów.

14. Wszyscy pracownicy, w tym osoby zajmujące się sprzątaniem i konserwacją, zatrudnieni w obszarach, gdzie są wytwarzane produkty promieniotwórcze, powinni przejść odpowiednie dodatkowe szkolenia.

15. Tam, gdzie pomieszczenia i urządzenia produkcyjne są używane również przez instytucje badawcze - personel naukowy musi być odpowiednio przeszkolony z zakresu przepisów GMP, a Zapewnienie Jakości musi zweryfikować i zatwierdzić przeprowadzanie badań naukowych tak, aby zapewnić, że nie stanowią one żadnego zagrożenia dla wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych.

Pomieszczenia i wyposażenie

Ogólnie

16. Produkty promieniotwórcze powinny być wytwarzane w obszarach kontrolowanych (środowiskowo i radiologicznie). Wszystkie etapy wytwarzania powinny odbywać się w całkowicie wydzielonych obiektach przeznaczonych do produktów radiofarmaceutycznych.

17. Należy ustanowić i wdrożyć środki w celu przeciwdziałania zanieczyszczeniom krzyżowym, w szczególności przez personel, materiały, radionuklidy. Zamknięte lub wydzielone urządzenia powinny być używane tam, gdzie to właściwe. W momencie gdy są używane otwarte urządzenia lub gdy są one otwierane, należy powziąć wszelkie środki ostrożności mające na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń. Ocena ryzyka powinna wykazywać, że zaproponowany poziom czystości środowiska jest odpowiedni do typu wytwarzanego produktu.

18. Dostęp do obszaru wytwarzania powinien odbywać się poprzez przebieralnie i powinien być dozwolony tylko dla upoważnionego personelu.

19. Stanowiska pracy i ich środowisko powinny być monitorowane pod kątem promieniowania, zanieczyszczenia cząstkami mechanicznymi oraz jakości mikrobiologicznej, według zasad ustalonych podczas przeprowadzania kwalifikacji (PQ).

20. Powinny istnieć programy konserwacji, kalibracji i kwalifikacji zapewniające, że wszystkie obiekty oraz urządzenia użyte w procesie wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych są odpowiednie i kwalifikowane. Czynności te powinny być przeprowadzane przez kompetentny personel, a rejestry i zapisy powinny być przechowywane.

21. Powinny być powzięte środki ostrożności w celu zapobieżenia radioaktywnemu zanieczyszczeniu wewnątrz obiektów. Właściwa kontrola powinna mieć miejsce, aby wykrywać jakiegokolwiek radioaktywne zanieczyszczenie, zarówno bezpośrednio, używając detektorów promieniowania, bądź pośrednio przez technikę wymazową.

22. Urządzenia powinny być tak skonstruowane, żeby powierzchnie, które mają kontakt z produktem radiofarmaceutycznym, nie wchodziły z nim w reakcje, nie zanieczyszczały go lub go nie adsorbowały, zmieniając jakość tego produktu.

23. Należy unikać recyrkulacji powietrza usuwanego z obszaru, gdzie prowadzi się operacje z produktami radioaktywnymi, chyba że jest ona uzasadniona. Wywiewy powietrza powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby zminimalizować zanieczyszczenie środowiska przez cząstki radioaktywne i gazy. Powinny być podjęte należyte środki w celu ochrony obszaru kontrolowanego przed zanieczyszczeniem cząstkami mechanicznymi i przed stężeniem promieniotwórczym.

24. W celu ograniczenia rozprzestrzeniania się cząstek radioaktywnych, może okazać się konieczne, aby ciśnienie powietrza było niższe tam, gdzie produkty są ekspozowane, w stosunku do obszarów otaczających. Produkt powinien być chroniony w sposób ciągły przed zanieczyszczeniami środowiska. Można to osiągnąć np. przez zastosowanie technologii bariery lub śluz powietrznych, działających jak wyciąg.

Produkcja sterylna

25. Sterylne produkty radiofarmaceutyczne mogą być wytwarzane aseptycznie lub z zastosowaniem sterylizacji końcowej. Obszary pracy powinny być utrzymywane w stopniu czystości odpowiednim do typu przeprowadzanych czynności. Podczas wytwarzania produktów sterylnych, strefy pracy gdzie produkty lub pojemniki mogą mieć bezpośredni kontakt ze środowiskiem, wymagania czystości powinny być zgodne z wymaganiami opisanymi w Aneksie 1.

26. Przy wytwarzaniu produktów radiofarmaceutycznych można zastosować analizę ryzyka w celu ustalenia odpowiednich różnic ciśnienia, kierunku przepływu powietrza i jakości powietrza.

27. W przypadku użycia zamkniętych i zautomatyzowanych systemów (syntezy chemicznej, oczyszczania, filtracji sterylnej na linii) odpowiednie będzie otoczenie o klasie C (zwykle komora gorąca). Komory gorąca, gdy są zamknięte, powinny spełniać wymagania wysokiego stopnia czystości powietrza, z filtrowanym powietrzem zasilającym. Czynności aseptyczne muszą być wykonywane w obszarze klasy A.

28. Przed rozpoczęciem wytwarzania, montaż sterylnych urządzeń i materiałów eksploatacyjnych (rurek, sterylnych filtrów i sterylnie zamykanych i uszczelnianych fiolek) musi zostać przeprowadzony w warunkach sterylnych.

Dokumentacja

29. Wszystkie dokumenty dotyczące wytwarzania produktów radiofarmaceutycznych powinny być przygotowane, zweryfikowane, zatwierdzone i rozdyskrebowane zgodnie z pisemnymi procedurami.

30. Powinny być ustanowione i udokumentowane specyfikacje dla materiałów wyjściowych, etykiet, materiałów opakowaniowych, krytycznych produktów pośrednich i gotowych produktów radiofarmaceutycznych. Powinny także istnieć specyfikacje dla innych istotnych elementów używanych w procesie wytwarzania, takich jak pomoce procesowe, uszczelki, sterylne zestawy filtrujące, które mogą mieć krytyczny wpływ na jakość.

31. Powinny być ustanowione kryteria akceptacji dla produktów radiofarmaceutycznych włącznie z kryteriami dla specyfikacji zwolnieniowej oraz specyfikacji w okresie ważności (przykłady: tożsamość chemiczna izotopu, stężenie promieniotwórcze, czystość i aktywność właściwa).

32. Zapisy dotyczące użycia podstawowych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji oraz konserwacji powinny zawierać, gdy jest to konieczne, nazwę produktu i numer serii oraz datę, godzinę i podpis osoby wykonującej te czynności.

33. Zapisy powinny być przechowywane przynajmniej przez 3 lata.

Produkcja

34. W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych lub pomieszania, należy unikać wytwarzania różnych produktów radioaktywnych w tym samym obszarze pracy (komora gorąca, komora laminarna) i w tym samym czasie.

35. Szczególną uwagę należy zwrócić na walidację, włączając w to walidację systemów skomputeryzowanych, które powinny być przeprowadzane zgodnie z aneksem 11. Nowe procesy wytwarzania powinny być walidowane prospektywnie.

36. Parametry krytyczne powinny zostać zidentyfikowane przed lub w trakcie walidacji, a zakres konieczny do działań odtwórczych powinien zostać zdefiniowany.

37. Testy integralności filtrów powinny być przeprowadzane dla produktów napełnianych sterylnie, biorąc pod uwagę konieczność ochrony radiologicznej i zachowanie sterylności filtrów.

38. Z uwagi na ekspozycję na promieniowanie jonizujące, akceptuje się, że większość etapów etykietowania pojemników bezpośrednich jest wykonywana przed wytwarzaniem. Sterylne, puste, zamknięte fiołki mogą być częściowo etykietowane przed napełnianiem, przy zapewnieniu, że procedura ta nie wpływa ujemnie na sterylność lub nie uniemożliwi kontroli wizualnej pełnych fiolek.

Kontrola jakości

39. Niektóre produkty radiofarmaceutyczne muszą być rozprowadzone i użyte na podstawie oceny dokumentacji serii przed zakończeniem wszystkich badań chemicznych i mikrobiologicznych. Zwolnienie produktów radiofarmaceutycznych może być przeprowadzane w dwóch lub więcej etapach, przed i po pełnych badaniach analitycznych:

1) ocena przez wyznaczoną osobę zapisów dotyczących wytwarzania serii, które powinny obejmować warunki produkcji i badania analityczne przeprowadzone w możliwie jak największym zakresie, przed zezwoleniem na transport produktów radiofarmaceutycznych o statusie kwarantanny do działu klinicznego;

2) ocena ostatecznych danych analitycznych zapewniająca, że wszystkie odchylenia od normalnej procedury są udokumentowane, wyjaśnione i zatwierdzone musi być wykonana przed formalną certyfikacją serii przez Osobę Wykwalifikowaną; gdy niektóre wyniki badań są niedostępne przed użyciem produktu, Osoba Wykwalifikowana powinna warunkowo certyfikować produkt przed użyciem, a ostateczna certyfikacja produktu powinna być wykonana po uzyskaniu wszystkich wyników badań.

40. Większość produktów radiofarmaceutycznych jest przeznaczona do użytku w krótkim czasie, dlatego okres ich ważności musi być jasno ustalony, biorąc pod uwagę ich trwałość.

41. Produkty radiofarmaceutyczne mające radionuklidy o długim okresie połowicznego rozpadu powinny być badane, aby wykazać, że odpowiadają stosownym kryteriom akceptacji przed zwolnieniem i certyfikacją przez Osobę Wykwalifikowaną.

42. Przed przeprowadzeniem badań próbki mogą być przechowywane, aby umożliwić odpowiedni rozpad radioaktywności. Wszystkie badania, włącznie z badaniami sterylności, powinny być przeprowadzone tak szybko, jak to tylko możliwe.

43. Powinny istnieć i być stosowane pisemne procedury dotyczące szczegółowej oceny produkcji i danych analitycznych przed zwolnieniem serii.

44. Produkt, który nie spełnia kryteriów akceptacji, powinien zostać odrzucony. Jeżeli materiał jest przetwarzany, należy przestrzegać wcześniej ustalonych procedur, a gotowy produkt powinien spełniać kryteria akceptacji przed zwolnieniem. Zwrócone produkty nie mogą być przetwarzane i muszą być przechowywane jako odpady radioaktywne.

45. Powinna istnieć procedura opisująca środki, jakie podejmuje Osoba Wykwalifikowana w przypadku uzyskania niewłaściwych wyników badań (poza specyfikacją) po wysłaniu produktu, ale przed upływem terminu ważności. Należy badać takie zdarzenia, aby w przyszłości móc podejmować właściwe działania naprawcze i zapobiegawcze. Proces ten musi być dokumentowany.

46. W razie konieczności należy przekazać informacje osobie odpowiedzialnej za nadzór nad stosowaniem produktu radiofarmaceutycznego. Aby móc to wykonać, powinien zostać wdrożony system identyfikacji odbiorców.

47. Powinien istnieć system weryfikacji jakości materiałów wyjściowych. Zatwierdzenie dostawcy powinno zawierać ocenę, która zapewni we właściwy sposób, że materiały wyjściowe są zgodne ze specyfikacjami. Materiały wyjściowe, materiały opakowaniowe i krytyczne materiały pomocnicze powinny być nabywane od zatwierdzonych dostawców.

Próby referencyjne i archiwalne

48. Dla produktów radiofarmaceutycznych, próby w odpowiedniej ilości, dla każdej serii produktu luzem, powinny być przechowywane przez co najmniej sześć miesięcy po terminie ważności gotowego produktu leczniczego, chyba że w ramach zarządzania ryzykiem ustanowiono inny czas.

49. Próby materiałów wyjściowych innych niż rozpuszczalnik, gazy i woda używana w procesie wytwarzania powinny być przechowywane co najmniej 2 lata po zwolnieniu produktu. Okres ten może być skrócony, jeżeli stabilność tych materiałów wskazana w odpowiednich specyfikacjach jest krótsza.

50. Inne warunki mogą być zdefiniowane przez porozumienie z organem kompetentnym dla pobierania i przechowywania prób materiałów wyjściowych oraz produktów wytwarzanych indywidualnie lub w małych ilościach lub gdy ich składowanie może stanowić specjalne problemy.

Dystrybucja

51. Dla produktów radiofarmaceutycznych jest dopuszczalna dystrybucja gotowego produktu w warunkach kontrolowanych, zanim będą dostępne odpowiednie wyniki badań, pod warunkiem że produkt nie zostanie zastosowany przez odbierający go zakład aż do momentu uzyskania satysfakcjonujących wyników badań i ich oceny przez wyznaczoną osobę.

ZAŁĄCZNIK Nr 3

ANEKS 7

WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH ROŚLINNYCH

Reguła

Kontrola materiałów wyjściowych, sposób ich przechowywania i przetwarzania ma ogromne znaczenie w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych z powodu często ich złożonej i zmiennej natury.

Materiałem wyjściowym w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych¹⁾ może być roślina lecznicza, substancja roślinna²⁾ lub przetwór roślinny. Substancja roślinna powinna być odpowiedniej jakości. Wytwórca przetworu roślinnego lub produktu leczniczego roślinnego powinien otrzymać odpowiednie dane potwierdzające jakość substancji roślinnej.

Zapewnienie stałej jakości substancji roślinnej może wymagać bardziej szczegółowych informacji o jej produkcji rolniczej. Istotnymi aspektami jakości substancji roślinnej i mogącymi w konsekwencji wpływać na jakość produktu końcowego są: selekcja nasion oraz warunki uprawy i zbioru. Zalecenia dotyczące właściwego systemu zapewnienia jakości dla dobrej praktyki uprawy i zbiorów przedstawia przewodnik HMPC "Wytyczne dla Dobrej Praktyki Uprawy i Zbioru dla materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego".

Niniejszy Aneks ma zastosowanie do wszystkich materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego: roślin leczniczych, substancji roślinnych oraz ziołowych przetworów roślinnych.

Tabela ilustrująca zastosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania produktów leczniczych roślinnych³⁾

Działanie	Dobra Praktyka Uprawy i Zbioru	Część II załącznika do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143, z późn. zm.)	Część I załącznika do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143, z późn. zm.)
-----------	--------------------------------	--	---

Uprawa oraz zbiór ze stanu naturalnego i plantacji roślin, alg, grzybów i porostów oraz zbiór wydzielin

Cięcie i suszenie roślin, alg, grzybów, porostów i wydzielin*

Tłoczenie z rośliny lub z materiału roślinnego i destylacja**

Rozdrabnianie, przetwarzanie wydzielin, ekstrakcja substancji roślinnej, frakcjonowanie, oczyszczanie, koncentracja lub fermentacja substancji roślinnej

Dalsze przetwarzanie do uzyskania postaci farmaceutycznej włącznie z pakowaniem produktu leczniczego

Wyjaśnienia

Klasyfikacja materiału roślinnego według GMP zależy od tego, jaki materiał jest wykorzystywany przez wytwórcę posiadającego zezwolenie na wytwarzanie. Materiał taki może być sklasyfikowany jako substancja czynna, jako produkt pośredni lub produkt końcowy. Odpowiedzialność za zapewnienie, że została wybrana właściwa klasyfikacja GMP, spoczywa na wytwórcy produktu leczniczego.

* Wytwórcy powinni zapewnić, że czynności są prowadzone zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. W przypadku etapów początkowych przeprowadzanych jeszcze na polu, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu lub rejestracją, mają zastosowanie standardy Dobrej Praktyki Upraw i Zbioru. GMP ma zastosowanie dla późniejszych etapów cięcia i suszenia.

** Tłoczenie z rośliny lub z materiału roślinnego i destylacja, jeżeli to konieczne, aby te czynności stanowiły integralną część zbioru w celu utrzymania jakości produktu w zgodności z zatwierdzoną specyfikacją, mogą być prowadzone na polu (w terenie) pod warunkiem, że uprawa jest prowadzona zgodnie z GACP. Dla czynności wykonywanych w polu należy zapewnić odpowiednią dokumentację, kontrolę i walidację zgodnie z zasadami GMP. Organy kompetentne mogą przeprowadzić inspekcje GMP w zakresie tych czynności w celu oceny ich zgodności.

Pomieszczenia i wyposażenie

Powierzchnie magazynowe

1. Substancje roślinne powinny być magazynowane w wydzielonych obszarach. Obszary przechowywania powinny być tak wyposażone, aby chronić przed możliwością dostępu insektów lub innych zwierząt, szczególnie gryzoni. Należy podjąć skuteczne środki, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się jakichkolwiek zwierząt i mikroorganizmów wnoszonych z substancjami roślinnymi, w celu zapobieżenia fermentacji lub rozrostowi pleśni, a także zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym. Kwarantanna przychodzących substancji roślinnych powinna mieć miejsce w wydzielonym obszarze, innym niż magazynowanie zwolnionych substancji roślinnych.

2. Obszary magazynowania powinny być dobrze wentylowane, a pojemniki powinny być ustawione w sposób zapewniający swobodne krążenie powietrza.

3. Należy zwrócić specjalną uwagę na czystość i prawidłową konserwację magazynów, szczególnie wówczas, gdy zachodzi możliwość powstawania pyłu.

4. Jeżeli magazynowanie substancji i przetworów roślinnych wymaga specjalnych warunków wilgotności, temperatury i ochrony przed światłem, wówczas należy takie warunki zapewnić i kontrolować.

Obszar produkcji

5. Należy przedsięwziąć szczególne środki, gdy podczas pobierania próbek, ważenia, mieszania i przetwarzania substancji roślinnych oraz przetworów roślinnych powstaje pył. Środki takie (np. usuwanie pyłu, dedykowane obszary) mają ułatwiać czyszczenie oraz unikanie zanieczyszczeń krzyżowych.

Wyposażenie

6. Wyposażenie i materiały filtrujące używane w procesie wytwarzania muszą być tak dobrane do rozpuszczalników ekstrakcyjnych, aby zapobiegać uwalnianiu cząstek materiału filtrującego lub niepożądanego absorpcji substancji, co mogłoby mieć wpływ na produkt.

Dokumentacja

Specyfikacja materiałów wyjściowych

7. Wytwórcy produktów leczniczych roślinnych powinni się upewnić, że używają tylko roślinnych materiałów wyjściowych wytworzonych zgodnie z GMP i dokumentacją dołączoną do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Powinna być dostępna wyczerpująca dokumentacja dotycząca audytów u dostawców materiałów wyjściowych

pochodzenia roślinnego, przeprowadzanych przez wytwórcę lub w jego imieniu. Zapisy z audytów substancji czynnych mają zasadnicze znaczenie dla jakości materiału wyjściowego. Wytwórca powinien zapewniać, że dostawcy substancji roślinnych lub przetworów roślinnych postępują zgodnie z Dobrą Praktyką Uprawy i Zbioru.

8. Dokumentacja dla substancji roślinnych lub przetworów roślinnych powinna zawierać:

- 1) dwuczłonową naukową nazwę rośliny (rodzaj, gatunek, podgatunek lub odmiana) i autora (np. Linneusz); jeżeli ma to zastosowanie - powinny być również podane inne ważne informacje, takie jak nazwa odmiany uprawnej i chemotyp;
 - 2) szczegółowe informacje dotyczące pochodzenia rośliny (kraj lub region oraz tam, gdzie ma to zastosowanie, również uprawa, czas zbiorów, procedury zbierania, stosowane pestycydy, możliwość zanieczyszczenia radioaktywnego);
 - 3) stosowana część lub części rośliny;
 - 4) sposób suszenia, gdy jest stosowana roślina wysuszona;
 - 5) opis substancji roślinnej oraz jej cech makro- i mikroskopowych;
 - 6) odpowiednie badania tożsamości, zawierające, tam gdzie ma to zastosowanie, badania identyfikujące składniki o znanej aktywności terapeutycznej lub markery; specyficzne badania tożsamości są wymagane tam, gdzie substancja roślinna może być zafałszowana lub zastąpiona inną substancją; w takim przypadku, w celu oznaczenia tożsamości powinien być dostępny egzemplarz wzorcowy rośliny;
 - 7) zawartość wody w substancji roślinnej, oznaczona zgodnie z Farmakopeą Europejską lub inną zwalidowaną metodą;
 - 8) badania składników o znanej aktywności terapeutycznej lub, gdy ma to zastosowanie, markerów; odpowiednie metody dla określenia możliwego zanieczyszczenia pestycydami i akceptowalne limity, zgodnie z metodami Farmakopei Europejskiej lub, przy braku takowych, z odpowiednimi zwalidowanymi metodami, chyba że jest uzasadnione inne postępowanie;
 - 9) badania określające zanieczyszczenia odnoszące się do grzybów lub zanieczyszczenia bakteryjne, włączając alfatoksyny, inne mykotoksyny, szkodniki i odpowiednio akceptowalne limity, tam gdzie to ma zastosowanie;
 - 10) badania metali szkodliwych dla zdrowia oraz możliwych zanieczyszczeń i zafałszowań tam, gdzie ma to zastosowanie;
 - 11) badania zawartości substancji obcych tam, gdzie ma to zastosowanie;
 - 12) wszelkie inne dodatkowe badania zgodnie z ogólną monografią Farmakopei Europejskiej dotyczącą substancji roślinnych lub szczegółową monografią dla substancji roślinnej tam, gdzie to ma zastosowanie.
- Należy udokumentować każde działanie zastosowane w celu zredukowania skażenia grzybami, bakteriami lub szkodnikami. Należy udostępnić procedury i specyfikacje zawierające szczegóły dotyczące procesu oczyszczania i badań oraz limitów dla pozostałości.

Instrukcje przetwarzania

9. Instrukcje przetwarzania powinny opisywać różne operacje, którym są poddawane substancje roślinne, takie jak: czyszczenie, suszenie, rozdrabnianie i przesiewanie, i zawierać czas i temperaturę suszenia oraz metody kontroli rozdrobnienia lub wielkości cząstek.

10. Powinny istnieć pisemne instrukcje i zapisy, które zapewniają, że zawartość każdego pojemnika substancji roślinnej została dokładnie przebadana w celu wykrycia jakiegokolwiek zafałszowania lub zamiany innym składnikiem lub obecności substancji obcej, takiej jak kawałki metalu lub szkła, części lub odchody zwierząt, kamienie, piasek albo oznaki gnicia i rozkładu.

11. Instrukcje przetwarzania powinny także opisywać prewencyjne przesiewanie lub inne metody usuwania substancji obcych i właściwe procedury czyszczenia lub sortowania materiału roślinnego przed magazynowaniem zwolnionej substancji roślinnej lub przed rozpoczęciem wytwarzania.

12. Instrukcje dotyczące produkcji przetworów roślinnych powinny zawierać szczegóły dotyczące rozpuszczalników, czasu i temperatury ekstrakcji, szczegóły dotyczące każdego etapu zagęszczania i stosowanych metod.

Kontrola jakości

Pobieranie prób

13. Ponieważ rośliny lecznicze lub substancje roślinne są z natury niejednorodne, pobieranie ich prób powinno być prowadzone ze szczególną uwagą przez personel posiadający szczególne umiejętności i odpowiednie doświadczenie. Każda seria powinna być zidentyfikowana i opisana w przypisanej jej dokumentacji.

14. Egzemplarz wzorcowy rośliny jest konieczny, szczególnie w tych przypadkach, gdy substancja roślinna nie jest opisana w Farmakopei Europejskiej ani innych farmakopeach państw członkowskich. Próby niezmielonego materiału roślinnego są wymagane w przypadku stosowania sproszkowanych substancji roślinnych.

15. Personel kontroli jakości powinien posiadać szczególną wiedzę specjalistyczną i doświadczenie z substancjami roślinnymi, przetworami roślinnymi lub roślinnymi produktami leczniczymi, tak aby mógł przeprowadzić badania identyfikujące i rozpoznać zafałszowania, wzrost grzybów, obecność szkodników, niejednorodność w ramach dostawy roślin w stanie surowym.

16. Tożsamość i jakość substancji roślinnych, przetworów roślinnych i produktów leczniczych roślinnych powinna być określona zgodnie z odpowiednimi aktualnymi wytycznymi europejskimi dotyczącymi jakości i specyfikacji produktów leczniczych roślinnych oraz tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych, a tam gdzie ma to zastosowanie, także ze szczegółowymi monografią Farmakopei Europejskiej.

1) W całym aneksie, jeżeli inaczej nie określono, "produkt leczniczy roślinny" zawiera "tradycyjny roślinny produkt leczniczy".

2) Terminy roślina i ziołowy przetwór roślinny, tak jak definiuje je Dyrektywa 2004/24/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu dotyczącego produktów leczniczych stosowanych u ludzi, w odniesieniu do tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE

L 136 z 30.04.2004, str. 85; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 313), są uznawane za równorzędne z odnośnymi terminami Farmakopei Europejskiej herbal drug i herbal drug preparation.

3) Tabela ta szczegółowo oddaje sekcje ziół z Tabeli 1 w części II załącznika do niniejszego rozporządzenia.