

Warszawa, dnia 10 grudnia 2024 r.

Poz. 1816

**ROZPORZĄDZENIE  
MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>**

z dnia 4 grudnia 2024 r.

**zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania<sup>2)</sup>**

Na podstawie art. 39 ust. 5 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686) zarządza się, co następuje:

§ 1. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. z 2022 r. poz. 1273 oraz z 2024 r. poz. 1323) wprowadza się następujące zmiany:

- 1) w § 1 po pkt 1 dodaje się pkt 1a w brzmieniu:  
„1a) ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego zawarte w załączniku nr 1a do rozporządzenia;”;
- 2) załącznik nr 1 do rozporządzenia otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 1 do niniejszego rozporządzenia;
- 3) po załączniku nr 1 do rozporządzenia dodaje się załącznik nr 1a do rozporządzenia w brzmieniu określonym w załączniku nr 2 do niniejszego rozporządzenia;
- 4) w załączniku nr 5 do rozporządzenia aneks 1 otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 3 do niniejszego rozporządzenia;
- 5) w załączniku nr 5 do rozporządzenia w aneksie 13:
  - a) tytuł otrzymuje brzmienie:  
**„WYTWARZANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH WETERYNARYJNYCH”**,
  - b) po wyrazach „Użyte w Aneksie 13 określenia oznaczają”:
    - pkt 1 otrzymuje brzmienie:  
„1) badane produkty lecznicze – badane produkty lecznicze weterynaryjne;”;
    - po pkt 1 dodaje się pkt 1a w brzmieniu:  
„1a) dostarczanie – operacja pakowania w celu wyekspediowania i operacja wysyłki zamówionych badanych produktów leczniczych;”;

<sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 grudnia 2023 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 2704).

<sup>2)</sup> Niniejsze rozporządzenie w zakresie swojej regulacji służy stosowaniu:

- 1) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1, Dz. Urz. UE L 311 z 17.11.2016, str. 25, Dz. Urz. UE L 118 z 20.04.2022, str. 1 oraz Dz. Urz. UE L 294 z 15.11.2022, str. 5);
- 2) rozporządzenia delegowanego Komisji (UE) 2017/1569 z dnia 23 maja 2017 r. uzupełniającego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 poprzez określenie zasad i wytycznych dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz ustaleń dotyczących prowadzenia inspekcji (Dz. Urz. UE L 238 z 16.09.2017, str. 12).

– po pkt 6 dodaje się pkt 6a w brzmieniu:

„6a) uczestnik badania – zwierzę poddawane badaniu;”

- c) po wyrazach objaśniających znaczenie użytych w Aneksie 13 określić, w Regule wyrazy „z pacjentami leczonymi” zastępuje się wyrazami „z uczestnikami badania”,
- d) w części oznaczonej „Inne produkty lecznicze używane w badaniu klinicznym” wyrazy „Osobom uczestniczącym w badaniach” zastępuje się wyrazami „Uczestnikom badania”,
- e) w pkt 36 skreśla się wyrazy „dla pacjenta”,
- f) w pkt 55 wyraz „pacjentów” zastępuje się wyrazem „zwierząt”.

§ 2. Do postępowań dotyczących wytwórców i importerów produktu leczniczego lub produktu leczniczego weterynaryjnego, wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

§ 3. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 7 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia: *wz. W. Konieczny*

OGÓLNE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
STOSOWANEGO U LUDZI

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

- 1) Farmaceutyczny System Jakości – ogół organizacyjnych ustaleń poczynionych w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych wymaganej dla ich planowanego zastosowania;
- 2) wytwórca – każda osoba zajmująca się czynnościami, dla których jest wymagane zezwolenie, o którym mowa w art. 38 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne i art. 40 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE.

1. Wytwórca dokonuje regularnego przeglądu stosowanych przez siebie metod wytwarzania, uwzględniając postęp naukowy i techniczny oraz postęp w pracach badawczo-rozwojowych nad produktem leczniczym.

2. W przypadku konieczności wprowadzenia zmiany w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu taka zmiana powinna być przedłożona do właściwego organu kompetentnego, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

3. Wytwórca ustanawia, wdraża i stosuje skuteczny Farmaceutyczny System Jakości z aktywnym udziałem kierownictwa, w tym kadry wyższego szczebla i pracowników z różnych działów.

4. Wytwórca w danym miejscu wytwarzania lub importu zatrudnia odpowiednią liczbę kompetentnych, wykształconych i wykwalifikowanych pracowników, aby osiągnąć cele Farmaceutycznego Systemu Jakości.

5. Zakres obowiązków i odpowiedzialności oraz uprawnienia kierownictwa (w tym Osób Wykwalifikowanych) i pracowników nadzorujących działania wytwórcze, odpowiedzialnych za wprowadzanie i stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania, określa się w formie pisemnej. Zależności służbowe są określone w schemacie organizacyjnym przedsiębiorstwa. Schemat organizacyjny przedsiębiorstwa, zakresy obowiązków i odpowiedzialności są zatwierdzone zgodnie z procedurami wewnętrznymi wytwórcy.

6. Pracownicy, o których mowa w pkt 5, mają wystarczające uprawnienia do prawidłowego wykonywania swoich obowiązków.

7. Wszyscy pracownicy przechodzą szkolenie wstępne oraz ustawiczne szkolenia uzupełniające i doształcające. Skuteczność szkoleń jest weryfikowana. Szkolenia obejmują co najmniej teorię i praktykę funkcjonowania Farmaceutycznego Systemu Jakości oraz Dobrej Praktyki Wytwarzania.

8. Wytwórca opracowuje i stosuje programy zachowania higieny, odpowiednie do rodzaju działalności i zakresu wytwarzania, które obejmują w szczególności procedury dotyczące zdrowia, higieny i odzieży roboczej personelu.

9. Pomieszczenia i urządzenia, w których wytwarza się produkty lecznicze, są rozmieszczone, zaprojektowane, wykonane, dostosowane i utrzymywane odpowiednio do wykonywanych operacji, do których są przeznaczone.

10. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i konstrukcja pomieszczeń uwzględniają konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełniania pomyłek oraz umożliwiają skuteczne czyszczenie i konserwację w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczenia innym materiałem lub produktem, zwanych dalej „zanieczyszczeniem krzyżowym”, oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktów.

11. Pomieszczenia i urządzenia przeznaczone do wytwarzania lub importu produktu leczniczego, które mają istotny wpływ na jakość tych produktów, podlegają odpowiedniej kwalifikacji i walidacji.

12. Wytwórca ustanawia i stosuje system dokumentacji obejmujący specyfikacje, receptury, instrukcje wytwarzania i pakowania oraz procedury i zapisy dotyczące wykonywania operacji związanych z wytwarzaniem. Dokumenty te zapewniają jakość i spójność danych, są sformułowane w jasny sposób, wolne od błędów i aktualizowane.

13. Dokumentacja, o której mowa w pkt 12, obejmuje uprzednio przygotowane, ogólne procedury dotyczące operacji i warunków wytwarzania oraz specyficzne dokumenty dotyczące serii produktu leczniczego, tak aby umożliwić prześledzenie historii wytwarzania danej serii produktu leczniczego.

14. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii produktów leczniczych przechowuje się przez co najmniej rok od upływu terminu ważności serii, której dotyczą, ale nie krócej niż przez pięć lat od dnia zwolnienia serii przez Osobę Wykwalifikowaną.

15. W przypadku stosowania systemów elektronicznych, techniki fotograficznej lub innych systemów przetwarzania danych, wytwórca najpierw zwaliduje te systemy, w celu wykazania, że rejestrowane dane będą prawidłowo przechowywane przez wymagany czas. Wtwórca udostępnia dane właściwym organom na ich żądanie.

16. Dane przechowywane w systemach, o których mowa w pkt 15, są łatwo dostępne w czytelnej formie, chronione przed bezprawnym dostępem, utratą lub zniszczeniem, w szczególności przez wykonanie kopii lub przeniesienie do innego systemu przechowywania danych, przy czym wytwórca ma możliwość odtworzenia historii przetwarzania danych.

17. Operacje produkcyjne są przeprowadzane zgodnie z uprzednio opracowanymi instrukcjami, procedurami i wymaganiami określonymi w niniejszym rozporządzeniu. W celu skutecznej kontroli procesu wytwarzania zapewnia się właściwe i wystarczające środki techniczne oraz organizacyjne. Odchylenia od ustalonego przebiegu procesu oraz wady produktu leczniczego są udokumentowane, a ich przyczyny dokładnie wyjaśnione.

18. Wtwórca stosuje odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym oraz pomieszaniu materiałów i produktów.

19. Każdy nowy proces oraz istotna zmiana w procesie wytwarzania produktów leczniczych podlegają walidacji. Krytyczne etapy procesu wytwarzania są regularnie rewalidowane.

20. Wtwórca ustanawia i stosuje system kontroli jakości zarządzany przez osobę niezależną od działu produkcji i posiadającą odpowiednie kwalifikacje.

21. Osoba, o której mowa w pkt 20, ma do swojej dyspozycji laboratorium kontroli jakości lub ma dostęp do co najmniej jednego takiego laboratorium, z odpowiednim personelem i wyposażeniem umożliwiającym wykonywanie niezbędnych kontroli oraz badań materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych.

22. W przypadku produktów leczniczych, w tym produktów leczniczych importowanych, badania kontroli jakości może przeprowadzić laboratorium kontrolne na podstawie umowy, o której mowa w art. 50 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

23. Podczas kontroli produktu końcowego system kontroli jakości przed zwolnieniem serii uwzględnia wyniki analiz oraz inne istotne informacje, w szczególności warunki produkcji i wyniki kontroli procesu, ocenę dokumentacji produkcyjnej oraz zgodność ze specyfikacją produktu wraz z opakowaniem końcowym.

24. Próbki z każdej serii produktu końcowego przechowuje się co najmniej przez rok po upływie terminu ważności.

25. Próbki materiałów wyjściowych używanych do produkcji, z wyjątkiem rozpuszczalników, gazów i wody, przechowuje się co najmniej przez dwa lata od dnia zwolnienia serii produktu leczniczego przez Osobę Wykwalifikowaną. Okres przechowywania może być skrócony, jeżeli określony w specyfikacji okres trwałości materiału jest krótszy.

26. W przypadku materiałów wyjściowych lub produktów leczniczych wytwarzanych jednorazowo lub w małych ilościach albo takich, których przechowywanie jest związane ze szczególnymi problemami, wytwórca, za zgodą Głównego Inspektora Farmaceutycznego, może określić inne warunki pobierania i przechowywania próbek.

27. Przechowywane próbki udostępnia się organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej i innym właściwym organom na ich żądanie.

28. Wytwórca rejestruje i rozpatruje reklamacje oraz zapewnia stosowanie skutecznego systemu niezwłocznego wycofywania serii produktu leczniczego z obrotu. Wytwórca powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego i – w stosownych przypadkach – podmiot odpowiedzialny, o okoliczności, która może być powodem ograniczeń w dostawach lub wycofania z obrotu serii produktu leczniczego, i wskazuje państwa, do których produkt leczniczy został wysłany.

29. Wytwórca rejestruje reklamacje dotyczące wady produktu, wyjaśnia przyczynę powstania wady i informuje Głównego Inspektora Farmaceutycznego o wadach mogących być przyczyną wycofania produktu leczniczego lub decyzji o ograniczeniu dostaw.

30. Wytwórca przeprowadza systematyczne inspekcje wewnętrzne, będące częścią systemu zapewnienia jakości, mające na celu sprawdzanie stopnia wdrożenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz podejmuje niezbędne działania naprawcze lub zapobiegawcze.

31. Wytwórca przechowuje raporty z inspekcji wewnętrznych oraz dokumentację dotyczącą wykonania działań naprawczych i zapobiegawczych przez okres i w sposób opisany w procedurach Farmaceutycznego Systemu Jakości.

OGÓLNE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTU  
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Użyte w załączniku określenia oznaczają:

- 1) Farmaceutyczny System Jakości – ogół organizacyjnych ustaleń poczynionych w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych weterynaryjnych wymaganej dla ich planowanego zastosowania;
- 2) wytwórca – każda osoba zajmująca się czynnościami, dla których jest wymagane zezwolenie, o którym mowa w art. 38 ust. 1 w związku z art. 51a pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.
  1. Wytwórca dokonuje regularnego przeglądu stosowanych przez siebie metod wytwarzania, uwzględniając postęp naukowy i techniczny oraz postęp w pracach badawczo-rozwojowych nad produktem leczniczym weterynaryjnym.
  2. W przypadku konieczności wprowadzenia zmiany w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego weterynaryjnego do obrotu taka zmiana powinna być przedłożona do właściwego organu kompetentnego, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
  3. Wytwórca ustanawia, wdraża i stosuje skuteczny Farmaceutyczny System Jakości w wytwarzaniu produktów leczniczych weterynaryjnych z aktywnym udziałem kierownictwa, w tym kadry wyższego szczebla i pracowników z różnych działów.
  4. Wytwórca w danym miejscu wytwarzania zatrudnia odpowiednią liczbę kompetentnych, wykształconych i wykwalifikowanych pracowników, aby osiągnąć cele Farmaceutycznego Systemu Jakości.
  5. Zakres obowiązków i odpowiedzialności oraz uprawnienia kierownictwa (w tym Osób Wykwalifikowanych), pracowników nadzorujących działania wytwórcze, osób odpowiedzialnych za wprowadzanie i stosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określa się w formie pisemnej. Zależności służbowe są określone w schemacie organizacyjnym przedsiębiorstwa. Schemat organizacyjny przedsiębiorstwa, zakresy obowiązków i odpowiedzialności są zatwierdzone zgodnie z procedurami wewnętrznymi wytwórcy.
  6. Pracownicy, o których mowa w pkt 5, mają wystarczające uprawnienia do prawidłowego wykonywania swoich obowiązków.

7. Wszyscy pracownicy przechodzą szkolenie wstępne oraz ustawiczne szkolenia uzupełniające i doształcające. Skuteczność szkoleń jest weryfikowana. Szkolenia obejmują co najmniej teorię i praktykę funkcjonowania Farmaceutycznego Systemu Jakości oraz Dobrej Praktyki Wytwarzania.
8. Wytwórca opracowuje i stosuje programy zachowania higieny, odpowiednie do rodzaju działalności i zakresu wytwarzania, które obejmują w szczególności procedury dotyczące zdrowia, higieny i odzieży roboczej personelu.
9. Pomieszczenia i urządzenia, w których wytwarza się produkty lecznicze weterynaryjne, są rozmieszczone, zaprojektowane, wykonane, dostosowane i utrzymywane odpowiednio do wykonywanych operacji, do których są przeznaczone.
10. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i konstrukcja pomieszczeń uwzględniają konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełniania pomyłek oraz umożliwiają skuteczne czyszczenie i konserwację w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczenia innym materiałem lub produktem, zwanych dalej „zanieczyszczeniem krzyżowym”, oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktów.
11. Pomieszczenia i urządzenia przeznaczone do wytwarzania produktów leczniczych weterynaryjnych, które mają istotny wpływ na jakość tych produktów, podlegają odpowiedniej kwalifikacji i walidacji.
12. Wytwórca ustanawia i stosuje system dokumentacji obejmujący specyfikacje, receptury, instrukcje wytwarzania i pakowania oraz procedury i zapisy dotyczące wykonywania operacji związanych z wytwarzaniem. Dokumenty te są sformułowane w jasny sposób, wolne od błędów i aktualizowane.
13. Dokumentacja, o której mowa w pkt 12, obejmuje uprzednio przygotowane, ogólne procedury dotyczące operacji i warunków wytwarzania oraz specyficzne dokumenty dotyczące serii produktu leczniczego weterynaryjnego, tak aby umożliwić prześledzenie historii wytwarzania danej serii produktu leczniczego weterynaryjnego.
14. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii produktów leczniczych weterynaryjnych przechowuje się przez co najmniej rok od upływu terminu ważności serii, której dotyczą, ale nie krócej niż przez pięć lat od dnia zwolnienia serii przez Osobę Wykwalifikowaną.

15. W przypadku stosowania systemów elektronicznych, techniki fotograficznej lub innych systemów przetwarzania danych, wytwórca najpierw zwaliduje te systemy w celu wykazania, że rejestrowane dane będą prawidłowo przechowywane przez wymagany czas.

16. Dane przechowywane w systemach, o których mowa w pkt 15, są łatwo dostępne w czytelnej formie, chronione przed utratą lub zniszczeniem, w szczególności przez wykonanie kopii lub przeniesienie do innego systemu przechowywania danych.

17. Operacje produkcyjne są przeprowadzane zgodnie z uprzednio opracowanymi instrukcjami, procedurami oraz wymaganiami określonymi w niniejszym rozporządzeniu. W celu skutecznej kontroli procesu wytwarzania zapewnia się właściwe i wystarczające środki techniczne oraz organizacyjne.

18. Wytwórca stosuje odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym oraz pomieszaniu materiałów i produktów.

19. Każdy nowy proces oraz istotna zmiany w procesach wytwarzania produktów leczniczych weterynaryjnych podlegają walidacji. Krytyczne etapy procesów wytwarzania są regularnie rewalidowane.

20. Wytwórca ustanawia i stosuje system kontroli jakości zarządzany przez osobę niezależną od innych działów i posiadającą odpowiednie kwalifikacje.

21. Dział Kontroli Jakości ma do swojej dyspozycji co najmniej jedno laboratorium kontroli jakości, z odpowiednim personelem i wyposażeniem umożliwiającym wykonywanie niezbędnych kontroli oraz badań materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych.

22. W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych, w tym produktów leczniczych weterynaryjnych importowanych, badania może przeprowadzić laboratorium kontrolne na podstawie umowy, o której mowa w art. 50 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

23. Podczas kontroli produktu końcowego, system kontroli jakości przed zwolnieniem serii uwzględnia wyniki analiz oraz inne istotne informacje, w szczególności warunki produkcji i wyniki kontroli procesu, ocenę dokumentacji produkcyjnej oraz zgodność ze specyfikacją produktu wraz z opakowaniem końcowym.

24. Próbki z danej serii końcowego produktu leczniczego weterynaryjnego przechowuje się co najmniej przez rok po upływie terminu ważności.
25. Próbki materiałów wyjściowych używanych do produkcji, z wyjątkiem rozpuszczalników, gazów i wody, przechowuje się co najmniej przez dwa lata od dnia zwolnienia serii produktu leczniczego weterynaryjnego do obrotu. Okres przechowywania może być skrócony, jeżeli określony w specyfikacji okres trwałości materiału jest krótszy.
26. W przypadku materiałów wyjściowych używanych do wytwarzania produktu leczniczego weterynaryjnego lub produktów leczniczych weterynaryjnych wytwarzanych jednorazowo lub w małych ilościach, albo takich, których przechowywanie jest związane ze szczególnymi problemami, wytwórca, za zgodą Głównego Inspektora Farmaceutycznego, może określić inne warunki pobierania i przechowywania próbek.
27. Przechowywane próby udostępnia się organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej i innym właściwym organom na ich żądanie.
28. Wytwórca rejestruje i rozpatruje reklamacje oraz zapewnia stosowanie skutecznego systemu niezwłocznego wycofywania serii produktu leczniczego weterynaryjnego z obrotu. Wytwórca powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego i inny właściwy organ o okoliczności, która może być powodem ograniczeń w dostawach lub wycofania z obrotu serii produktu leczniczego weterynaryjnego, i wskazuje państwa, do których produkt leczniczy weterynaryjny został wysłany.
29. Wytwórca przeprowadza systematyczne inspekcje wewnętrzne, będące częścią systemu zapewnienia jakości, mające na celu sprawdzanie stopnia wdrożenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz podejmuje niezbędne działania naprawcze lub zapobiegawcze.
30. Wytwórca przechowuje raporty z inspekcji wewnętrznych oraz dokumentację dotyczącą wykonania zaleconych działań naprawczych i zapobiegawczych przez okres i w sposób opisany w procedurach Farmaceutycznego Systemu Jakości.

## ANEKS 1

## WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Użyte w Aneksie 1 określenia oznaczają:

- 1) aseptyczność – stan kontroli osiągniany przez wykorzystanie sterylnego obszaru do pracy i wykonywanie czynności w sposób wykluczający możliwość zanieczyszczenia mikrobiologicznego otwartego jałowego produktu;
- 2) bariera – fizyczna przegroda zapewniająca ochronę obszaru aseptycznego wytwarzania (zwykle klasy A) przez oddzielenie go od środowiska otoczenia, w szczególności z wykorzystaniem częściowo lub całkowicie technologii barierowych (np. RABS albo izolatory);
- 3) czyszczenie – proces usuwania zanieczyszczeń, np. pozostałości produktu lub środków dezynfekcyjnych;
- 4) czas równoważenia – czas, który upływa pomiędzy osiągnięciem temperatury sterylizacji w punkcie odniesienia a osiągnięciem temperatury sterylizacji we wszystkich punktach wsadu (załadunku);
- 5) dekontaminacja – ogólny proces usuwania lub obniżania poziomu zanieczyszczeń (chemicznych, odpadów produkcyjnych, pozostałości materiałów lub produktów, drobnoustrojów) z obszaru, przedmiotu lub osoby, którego metoda (np. czyszczenie, dezynfekcja, sterylizacja) powinna zostać wybrana i zwalidowana w celu osiągnięcia poziomu czystości odpowiedniego do zamierzonego zastosowania;
- 6) dekontaminacja biologiczna – proces, który eliminuje zdolne do życia obciążenie biologiczne (zdolny do życia bioburden) za pomocą sporobójczych środków chemicznych;
- 7) depirogenizacja – proces usuwania lub inaktywacji pirogenów (np. endotoksyn) do określonej minimalnej ilości;
- 8) dezynfekcja – proces, w którym zmniejszenie liczby drobnoustrojów następuje przez nieodwracalne działanie środka niszczącego drobnoustroje, na ich strukturę lub metabolizm, do poziomu uznanego za odpowiedni do określonego celu;

- 9) dopływ powietrza klasy A – proces, w którym powietrze przepływa przez filtr skwalifikowany jako zdolny do wytwarzania powietrza klasy A pod względem cząstek całkowitych, ale w przypadku którego nie ma wymogu prowadzenia ciągłego monitorowania cząstek całkowitych ani spełniania limitów czystości mikrobiologicznej obowiązujących podczas monitorowania dla klasy A (stosowany w szczególności do ochrony całkowicie zakorkowanych fiolek, w których kapsel nie został jeszcze zaciśnięty);
- 10) ekstrahowalne składniki – substancje chemiczne, które migrują do produktu lub przetwarzanego materiału z powierzchni urządzeń procesowych narażonych na działanie stosowanego rozpuszczalnika w procesie wytwarzania w skrajnych warunkach;
- 11) endotoksyna – substancja pirogenna (tj. lipopolisacharyd) obecna w ścianie komórek bakterii Gram-ujemnych, która po podaniu może powodować reakcje u pacjentów (od gorączki do śmierci);
- 12) filtr HEPA – wysokowydajny filtr zatrzymujący cząstki stałe, zgodny z odpowiednią normą międzynarodową;
- 13) filtr sterylizujący – filtr, który po odpowiednim zwalidowaniu usuwa określone obciążenie biologiczne z płynu lub gazu, tworząc sterylny odciek (filtrat), który ma zazwyczaj rozmiar porów równy lub mniejszy niż 0,22  $\mu\text{m}$ ;
- 14) interwencja korygująca – działanie wykonane w celu naprawienia lub uregulowania aseptycznego procesu wytwarzania w trakcie jego realizacji, nieprzeprowadzane z określoną częstotliwością w rutynowym procesie aseptycznym, np. usuwanie zablokowanych elementów, postępowanie na wypadek wycieku, regulacja czujników, wymiana elementów wyposażenia;
- 15) interwencja krytyczna – interwencja korygująca lub interwencja rutynowa w strefie krytycznej;
- 16) interwencja rutynowa – działanie, które stanowi integralną część procesu aseptycznego i jest przeprowadzane podczas konfiguracji, montażu, rutynowych operacji w procesie lub podczas monitorowania procesu (np. montaż aseptyczny, uzupełnianie pojemników, pobieranie próbek środowiskowych), wymagane przez procedurę lub instrukcje postępowania w celu wykonania procesu aseptycznego;
- 17) izokinetyczna głowica próbkująca – głowica próbkująca zaprojektowana tak, aby w jak najmniejszym stopniu zakłócać ruch powietrza, żeby do dyszy przedostawały się te same cząstki, które przeszłyby przez dany obszar, gdyby dyszy tam nie było, tj. stan i warunki

- próbki, w których średnia prędkość powietrza wchodzącego do wlotu sondy próbkującej jest prawie taka sama ( $\pm 20\%$ ) jak średnia prędkość przepływu powietrza w tym miejscu;
- 18) izolator – obudowa (jednostka), której wnętrze może podlegać powtarzalnej dekontaminacji biologicznej wnętrza z wewnętrzną strefą roboczą spełniającą warunki klasy A, która zapewnia ciągłą izolację jej wnętrza od środowiska zewnętrznego (np. otaczającego powietrza w pomieszczeniu czystym i personelu);
  - 19) izolator typu zamkniętego – izolator, który jest szczelny przez cały czas pracy i w którym w celu ochrony jego wnętrza przed zanieczyszczeniem transfer materiału odbywa się przez aseptyczne połączenie z wyposażeniem pomocniczym zamiast korzystania z otworów technologicznych łączących izolator z otaczającym środowiskiem;
  - 20) izolator typu otwartego – izolator zaprojektowany tak, aby umożliwić ciągłe lub okresowe dodawanie lub wyprowadzanie materiałów przez jeden lub więcej otworów technologicznych podczas prowadzenia operacji, w którym otwory są zaprojektowane w taki sposób, aby wykluczyć wnikanie zanieczyszczeń z zewnątrz do izolatora (np. przez zapewnienie nadciśnienia w sposób ciągły);
  - 21) jałowość – brak obecności zdolnych do życia drobnoustrojów (warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej);
  - 22) jednokierunkowy przepływ powietrza – przepływ powietrza, w którym powietrze przepływa w jednym kierunku w sposób stały i jednorodny oraz z wystarczającą prędkością, aby w powtarzalny sposób usuwać cząstki z krytycznego obszaru wytwarzania lub testowania;
  - 23) jednostka tworząca kolonię (j.t.k.) – pojedyncza wykrywalna kolonia, która pochodzi z jednego lub więcej drobnoustrojów (jednostki tworzące kolonie są zazwyczaj wyrażone jako j.t.k na ml dla prób w postaci płynnej, j.t.k na m<sup>3</sup> dla prób powietrza lub j.t.k. na próbę dla prób na podłożu stałym, takim jak płytki sedymentacyjne lub kontaktowe);
  - 24) jednostka z jednokierunkowym przepływem powietrza (ang. Unidirectional Airflow Unit, zwana dalej „UDAF”) – komora zasilana filtrowanym powietrzem o jednokierunkowym przepływie (wcześniej określana jako jednostka laminarnego przepływu powietrza lub LAF);
  - 25) klasyfikacja pomieszczeń czystych – metoda oceny poziomu czystości powietrza w odniesieniu do specyfikacji pomieszczenia czystego lub urządzenia zapewniającego powietrze czyste przez pomiar całkowitej liczby cząstek w jednostce objętości;

- 26) końcowa obróbka cieplna przeprowadzona po procesie aseptycznym – obróbka stosowana po przetwarzeniu aseptycznym, zapewniająca poziom sterylności (jałowości, SAL)  $\leq 10^6$  w przypadku, gdy nie są spełnione wymagania dotyczące sterylizacji parą wodną (np.  $F_0 \geq 8$  min) i mogąca również wpływać korzystnie na zniszczenie wirusów, których nie można usunąć przez filtrację;
- 27) kwalifikacja pomieszczenia czystego – metoda oceny, czy pomieszczenie czyste lub urządzenie zapewniające czyste powietrze są odpowiednie do ich planowanego przeznaczenia;
- 28) kwalifikacje ubierania – program, który wstępnie i okresowo potwierdza zdolność personelu do prawidłowego ubierania się w czystą odzież;
- 29) limit alarmowy – odpowiednie kryteria (np. limit zanieczyszczeń mikrobiologicznych lub limit cząstek) w ramach systemu wczesnego ostrzegania o potencjalnym odchyleniu od prawidłowych warunków operacyjnych i stanu zwalidowanego (co nie w każdym przypadku stanowi wskazanie do podjęcia działań naprawczych, ale wymaga odpowiedniej kontroli i dalszych działań następczych w celu rozwiązania potencjalnego problemu), ustalany w oparciu o rutynowe dane z analizy trendów i kwalifikacji (i szereg parametrów, w tym niekorzystne trendy, pojedyncze przekroczenia od ustalonego limitu lub powtarzające się zdarzenia) oraz podlegający okresowemu przeglądowi;
- 30) limit działania – odpowiednie kryteria (np. limit zanieczyszczeń mikrobiologicznych lub limit cząstek), których przekroczenie wymaga przeprowadzenia odpowiedniego postępowania wyjaśniającego i podjęcia działań naprawczych w oparciu o wyniki tego postępowania;
- 31) liofilizacja (zamrażanie-suszenie) – fizyczno-chemiczny proces suszenia mający na celu usunięcie rozpuszczalników na drodze sublimacji z układów wodnych i niewodnych, przede wszystkim w celu ochrony stabilności produktu lub materiału;
- 32) martwa odnoga – długość rury większa niż jej 3 średnice wewnętrzne, w której nie jest zapewniona cyrkulacja płynu, a płyn może pozostać w stanie statycznym;
- 33) miejscowy izolat – reprezentatywne drobnoustroje z miejsca wytwarzania, które są często odzyskiwane przez monitorowanie środowiska w obrębie sklasyfikowanej strefy (obszarów), w szczególności obszarów klas A i B, oraz monitorowanie personelu lub pozytywne wyniki badań sterylności;
- 34) najgorszy przypadek – zestaw warunków obejmujących ograniczenia i okoliczności przetwarzania, w tym w ramach standardowych procedur operacyjnych, które stwarzają

- największe szanse na awarię, niepowodzenie procesu lub ryzyko dla produktu (w porównaniu z warunkami idealnymi) i mające największy potencjał wpływu, ale niekoniecznie skutkujące niepowodzeniem dla produktu lub procesu;
- 35) napełnianie pożywką – metoda oceny aseptyczności procesu z użyciem podłoża wzrostowego dla drobnoustrojów;
  - 36) obciążenie biologiczne (ang. bioburden, zwane dalej „bioburden”) – całkowita liczba drobnoustrojów powiązana szczególnie z personelem, środowiskiem produkcyjnym (powietrze i powierzchnie), urządzeniami, opakowaniami produktu, surowcami (w tym wodą), materiałami stosowanymi w procesie wytwarzania lub końcowymi produktami;
  - 37) obszar czysty – obszar o określonych standardach czystości w zakresie liczby cząstek i czystości mikrobiologicznej, zwykle obejmujący kilka połączonych pomieszczeń czystych;
  - 38) obszar sklasyfikowany – obszar obejmujący określoną liczbę pomieszczeń czystych;
  - 39) okno przelotowe – śluza powietrzna o zazwyczaj małym rozmiarze;
  - 40) operator – każda osoba uczestnicząca w operacji przetwarzania (procesie wytwarzania), w tym przy konfiguracji linii, napełnianiu, konserwacji, lub inny personel związany z wykonywaniem czynności produkcyjnych;
  - 41) pacjent – człowiek lub zwierzę, w tym uczestnik badania klinicznego;
  - 42) parison – rurka, tuba, kształtka z polimeru wytłaczanego przez maszynę w technologii BFS, z której są formowane pojemniki;
  - 43) pierwsze powietrze – przefiltrowane powietrze, którego przepływ nie został zakłócony przez czynniki mogące potencjalnie spowodować jego zanieczyszczenie przed dotarciem do strefy krytycznej (gdzie jest ekspozowany produkt lub powierzchnie mające kontakt z produktem);
  - 44) pirogen – substancja wywołująca reakcję, włącznie z gorączką u pacjentów po wstrzyknięciu do organizmu;
  - 45) produkcja kampanijna – wytwarzanie serii tego samego produktu jedna po drugiej w ustalonym okresie, ze ścisłym przestrzeganiem zatwierdzonych środków kontroli;
  - 46) produkt sterylny – jeden lub więcej elementów po procesie sterylizacji lub wytworzonych w warunkach aseptycznych ostatecznie tworzących sterylną substancję czynną lub końcowy sterylny produkt leczniczy, takie jak pojemniki, systemy zamknięcia, składniki końcowego produktu leczniczego, produkt po sterylizacji końcowej;

- 47) pomieszczenie czyste – pomieszczenie zaprojektowane, utrzymywane i kontrolowane w celu zapobiegania zanieczyszczeniu cząstkami i zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu produktów leczniczych, przeznaczone do określonego celu i utrzymujące odpowiedni poziom czystości powietrza;
- 48) powierzchnia krytyczna – powierzchnia, która może mieć bezpośredni kontakt ze sterylnym produktem lub bezpośrednio wpływać na jałowość produktu, pojemnika oraz systemu zamknięcia, która powinna być sterylna przed rozpoczęciem procesu wytwarzania i zachowana przez cały czas przetwarzania;
- 49) przetwarzanie aseptyczne – działania wykonywane w odniesieniu do sterylnego produktu lub sprzętu w kontrolowanym środowisku, w którym uregulowano dostarczanie powietrza i materiałów oraz czynności personelu w celu zapobiegania zanieczyszczeniom mikrobiologicznym, endotoksynami, pirogenami i cząstkami stałymi;
- 50) ręczne przetwarzanie aseptyczne – proces przetwarzania aseptycznego, w którym operator ręcznie wykonuje czynności przy przygotowaniu, napełnianiu lub zamykaniu otwartego pojemnika ze sterylnym produktem;
- 51) sterylizacja końcowa – zastosowanie letalnego środka sterylizującego lub letalnych warunków na produkt w jego końcowym pojemniku w celu osiągnięcia ustalonego z góry poziomu zapewnienia jałowości (SAL) wynoszącego  $10^6$  lub więcej (np. teoretyczne prawdopodobieństwo obecności pojedynczego zdolnego do życia drobnoustroju na wysterylizowanej jednostce lub w wysterylizowanej jednostce jest nie większe niż 1 na milion);
- 52) sterylizacja na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów (ang. „overkill”) – proces, który jest wystarczający, aby zapewnić co najmniej  $12 \log_{10}$  redukcji drobnoustrojów przy minimalnej wartości D wynoszącej 1 minutę;
- 53) Strategia Kontroli Zanieczyszczeń (ang. Contamination Control Strategy, zwana dalej „CCS”) – planowany zestaw kontroli drobnoustrojów, endotoksyn, pirogenów i cząstek, wynikający z obecnego poziomu znajomości produktu i procesu, które potwierdzają powtarzalność procesu i jakość produktu, który to zestaw kontroli może obejmować parametry i cechy powiązane z substancjami czynnymi, substancjami pomocniczymi oraz materiałami i składnikami produktu leczniczego, warunki funkcjonowania obiektu i urządzeń, badania wewnątrzprocesowe, badania produktu końcowego zgodnie ze specyfikacją i z tym zestawem kontroli są powiązane metody i częstotliwość monitorowania i badań;

- 54) strefa krytyczna – wyznaczone miejsce w obszarze przetwarzania aseptycznego, w którym produkt i powierzchnie krytyczne są narażone na działanie środowiska;
- 55) symulacja procesu aseptycznego (ang. Aseptic Process Simulation, zwana dalej „APS”) – symulacja całego procesu aseptycznego wytwarzania w celu sprawdzenia zdolności procesu do zapewnienia jałowości produktu, która obejmuje wszystkie działania aseptyczne związane z rutynową produkcją, np. montaż sprzętu oraz przygotowanie, napełnianie, liofilizację i procesy zamykania produktu, stosownie do potrzeb;
- 56) system barier o ograniczonym dostępie (ang. Restricted Access Barrier System, zwany dalej „RABS”) – system, którego wewnętrzne powierzchnie są dezynfekowane i odkażane środkiem sporobójczym, zapewniający zamknięte, ale nie w pełni uszczelnione środowisko spełniające określone warunki jakości powietrza (klasa A dla przetwarzania aseptycznego) oraz wykorzystujący obudowę ze sztywnymi ścianami i zintegrowane rękawice w celu oddzielenia jego wnętrza od otoczenia środowiska pomieszczenia czystego; operatorzy używają rękawic, kombinezonów, RTP (system szybkiego transferu) i innych zintegrowanych portów transferowych do wykonywania manipulacji lub przenoszenia materiałów do wnętrza RABS. W zależności od projektu drzwi są otwierane rzadko i tylko w ściśle określonych warunkach;
- 57) system szybkiego transferu (ang. Rapid Transfer Port, zwany dalej „RTP”) – system używany do przenoszenia przedmiotów do RABS lub izolatorów, który minimalizuje ryzyko dla strefy krytycznej (np. pojemnik do szybkiego transferu z portem alfa i beta);
- 58) system wodny – system wytwarzania, przechowywania i dystrybucji wody, zwykle zgodny z wymaganiami określonymi w obowiązującej monografii odpowiedniej farmakopei, np. woda oczyszczona i woda do wstrzykiwań (WFI);
- 59) system zamknięty – system, w którym produkt nie jest ekspozycyjny na działanie otaczającego środowiska (np. przez zastosowanie wyposażenia do produktów luzem, takiego jak zbiorniki lub worki, które są połączone ze sobą za pomocą rurociągów lub przewodów) i w przypadku stosowania do produktów sterylnych jest sterylizowany po wykonaniu połączeń (np. systemy wielokrotnego użytku stosowane w dużej skali przy wytwarzaniu substancji czynnej, układy jednorazowych worków i kolektorów stosowane przy wytwarzaniu produktów biologicznych) oraz nie jest otwierany do czasu zakończenia określonych czynności wytwórczych (definiowany termin nie odnosi się do takich systemów jak RABS i izolator);

- 60) system jednorazowego użytku (ang. Single Use Systems, zwany dalej „SUS”) – system, w którym elementy mające kontakt z produktem są używane tylko raz w celu zastąpienia sprzętu wielokrotnego użytku, takiego jak linie przesyłowe ze stali nierdzewnej lub pojemniki do przechowywania produktu luzem, stosowany w procesach produkcyjnych produktów sterylnych i zazwyczaj składający się z elementów jednorazowego użytku (np. torby, filtry, rurki, przewody, złącza, butelki do przechowywania i czujniki);
- 61) surowiec – wszelkie składniki przeznaczone do stosowania w wytwarzaniu produktu sterylnego, w tym te, które mogą nie występować w końcowym produkcie leczniczym;
- 62) śluza powietrzna – zamknięta przestrzeń z blokadą jednoczesnego otwarcia drzwi, wykonana w celu utrzymania kontroli ciśnienia powietrza pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami (zazwyczaj o różnych klasach czystości powietrza), która ma na celu uniemożliwienie przedostawania się zanieczyszczeń cząstkami stałymi i drobnoustrojami z obszaru o niższym poziomie kontroli;
- 63) środek sporobójczy – środek niszczący zarodniki spory bakteryjne i grzybicze, gdy jest stosowany w odpowiednim stężeniu przez określony czas kontaktu (powinien zabijać wszystkie drobnoustroje wegetatywne);
- 64) technologia Rozdmuchiwanie-Napełniania-Zatapiań (ang. Blow-Fill-Seal, zwana dalej „BFS”) – zautomatyzowany proces napełniania, w którym pojemniki są formowane metodą rozdmuchu z termoplastycznego granulatu, napełniane produktem, a następnie zamykane w ciągłym, zintegrowanym, automatycznym procesie i przy wykorzystaniu której to technologii najpopularniejsze typy maszyn to typ Shuttle (cięcie parison) i typ Rotary (zamknięcie parison);
- 65) technologia Formowania-Napełniania-Zatapiań (ang. Form-Fill-Seal, zwana dalej „FFS”) – zautomatyzowany proces napełniania (zwykle stosowany w przypadku produktów poddanych końcowej sterylizacji), podczas którego główny pojemnik jest skonstruowany z ciągłej płaskiej rolki folii opakowaniowej, gdzie jednocześnie w procesie ciągłym następuje napełnianie uformowanego pojemnika produktem i zamykanie poprzez zgrzewanie napełnionych pojemników, mogący wykorzystywać system pojedynczej wstęgi (w którym pojedyncza płaska rolka folii jest owinięta wokół siebie, tworząc wnękę) lub system podwójnej wstęgi (w którym dwie płaskie rolki folii są łączone razem w celu utworzenia wnęki), często za pomocą form próżniowych lub gazów pod ciśnieniem (uformowaną wnękę wypełnia się, uszczelnia i tnie na sekcje, a folie

- zazwyczaj składają się z materiału polimerowego, folii powlekanej polimerem lub innego odpowiedniego materiału);
- 66) test integralności filtra – test potwierdzający, że filtr (do filtracji produktu lub gazu albo filtr w systemie HVAC) zachowuje swoje właściwości i nie został uszkodzony podczas przenoszenia, instalacji lub w trakcie użytkowania;
  - 67) test retencji bakterii – test wykonywany w celu potwierdzenia, że filtr może usunąć bakterie z gazu lub cieczy, przeprowadzany zwykle przy użyciu wzorcowego drobnoustroju (*Brevundimonas diminuta*) przy minimalnym stężeniu  $10^7$  jednostek tworzących kolonie/cm<sup>2</sup>;
  - 68) turbulentny przepływ powietrza – przepływ powietrza, w którym powietrze, które nie jest jednokierunkowe, przepłukuje pomieszczenie czyste przez rozcieńczanie przepływu mieszanego oraz zapewnia utrzymanie akceptowalnej jakości powietrza;
  - 69) urządzenie do wykonywania aseptycznych połączeń (ang. Intrinsic sterile connection device) – urządzenie, które zmniejsza ryzyko zanieczyszczenia podczas procesu łączenia (uszczelnienia mechaniczne lub termozgrzewalne);
  - 70) wartość D – wartość parametru sterylizacji (czas trwania lub dawka pochłonięta) wymagana do zmniejszenia liczby zdolnych do życia organizmów do 10 % liczby początkowej;
  - 71) wartość Z – różnica temperatur, która prowadzi do 10-krotnej zmiany wartości D wskaźników biologicznych;
  - 72) wskaźnik biologiczny (ang. Biological Indicator, zwany dalej „BI”) – populacja drobnoustrojów wybierana i zatwierdzana na podstawie odporności na dany proces, zaszczerpiona na odpowiednim podłożu (np. roztwór, pojemnik lub zamknięty system) i umieszczona w sterylizatorze lub ładunku sterylizatora lub miejscu pomieszczenia w celu określenia skuteczności cyklu sterylizacji lub dezynfekcji realizowanej poprzez proces fizyczny lub chemiczny (wartość współczynnika D dla stosowanej serii wskaźnika biologicznego, liczba drobnoustrojów i czystość definiują jakość BI);
  - 73) wycofanie z użycia – stan, w którym gdy proces jest zakończony, urządzenie lub pomieszczenie czyste są zamknięte i nie zostaną ponownie wykorzystane;
  - 74) wymywalne składniki – substancje chemiczne, które migrują z powierzchni kontaktu z produktem z urządzeń procesowych lub pojemników do produktów w warunkach normalnego użytkowania lub podczas przechowywania;

- 75) zakażenie – zanieczyszczenie żywymi, obcymi czynnikami biologicznymi prowadzące do ich namnażania się;
- 76) zanieczyszczenie – niepożądane wprowadzenie zanieczyszczeń o charakterze mikrobiologicznym (drobnoustrojów lub pirogenów) lub cząstek pochodzenia obcego do surowca, produktu pośredniego, substancji czynnej lub produktu leczniczego podczas procesu produkcji, pobierania prób, pakowania, przepakowywania, przechowywania lub transportu, które mogą mieć potencjalnie negatywny wpływ na jakość produktu.

Użyte w Aneksie 1 skróty oznaczają:

- 1) EDI – elektrodejonizacja (ang. electrodeionization);
- 2) EO – tlenek etylenu (ang. ethylene oxide);
- 3) HVAC – system wentylacji i klimatyzacji (ang. Heating, Ventilation and Air Condition);
- 4) QRM – Zarządzanie Ryzykiem Jakości (ang. Quality Risk Management);
- 5) PQS – Farmaceutyczny System Jakości (ang. Pharmaceutical Quality System);
- 6) PUPSIT – test integralności filtra po sterylizacji przed użyciem (ang. Pre-Use Post Sterilisation Integrity Testing);
- 7) SVP & LVP – stosowanie małych i dużych pojemników w technologii wytwarzania produktów do podania pozajelitowego (ang. Small and Large Volume Parental);
- 8) TOC – całkowity węgiel organiczny (ang. Total Organic Carbon);
- 9) WFI – woda do wstrzykiwań (ang. Water For Injection);
- 10) BI – wskaźnik biologiczny (ang. Biological Indicator).

## 1. Cel i zakres

Celem niniejszego aneksu jest przedstawienie zasad dotyczących wytwarzania produktów sterylnych. Niektóre zasady i wymagania, takie jak strategia kontroli zanieczyszczeń, projektowanie pomieszczeń, klasyfikacja pomieszczeń czystych, kwalifikacja, walidacja, monitorowanie i ubieranie się personelu, mogą być wykorzystywane w odniesieniu do wytwarzania innych produktów, które nie są deklarowane jako sterylne, takich jak płyny, kremy, maści i biologiczne produkty pośrednie o niskim bioburdenie, w przypadku których ważna jest ich kontrola i obniżenie poziomu zanieczyszczeń mikrobiologicznych, cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami. W przypadku gdy wytwórca zdecyduje się zastosować

zasady zawarte w niniejszym aneksie w odniesieniu do produktów niesterylnych, powinien jasno udokumentować, które zasady stosuje, oraz wykazywać zgodność z tymi zasadami.

Wytwarzanie produktów sterylnych obejmuje różne: produkty (sterylne substancje czynne lub pomocnicze, bezpośredni sterylny materiał opakowaniowy, sterylną końcową postać farmaceutyczną produktu leczniczego), wielkości opakowań (opakowania jednodawkowe i wielodawkowe), procesy (od procesów ręcznych do wysoce zautomatyzowanych systemów) oraz technologie (np. biotechnologia, klasyczne systemy wytwarzania małych cząsteczek, systemy zamknięte). Niniejszy aneks zawiera ogólne wymagania, które powinny być stosowane przy projektowaniu i kontrolowaniu obiektów produkcyjnych, urządzeń, systemów i procedur wykorzystywanych podczas wytwarzania produktów sterylnych, z zastosowaniem zasad Zarządzania Ryzykiem Jakości, aby zapobiec zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu, cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami w produkcji końcowym.

QRM ma zastosowanie do niniejszego aneksu i zazwyczaj nie będzie wymieniony w poszczególnych punktach. Tam, gdzie są określone konkretne wartości graniczne, częstotliwości lub zakresy, należy je traktować jako wymagania minimalne. Zostały one ustalone na podstawie doświadczeń właściwych organów, wynikających z ujawnionych zdarzeń, które wpłynęły na bezpieczeństwo pacjentów.

## **2. Reguła**

2.1. Wytwarzanie produktów sterylnych podlega specjalnym wymaganiom w celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego oraz zanieczyszczenia cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami, które obejmują co najmniej:

- i. obiekty, sprzęty i procesy powinny być odpowiednio zaprojektowane, kwalifikowane lub walidowane oraz, w stosownych przypadkach, poddane bieżącej weryfikacji według odpowiedniego rozdziału, aneksu lub załącznika do rozporządzenia;
- ii. w celu szybkiego wykrywania potencjalnych zanieczyszczeń w środowisku i produkcji oraz zwiększenia ochrony produktu przed potencjalnymi zewnętrznymi źródłami zanieczyszczenia endotoksynami, pirogenami, cząstkami stałymi i zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi pochodzącymi od personelu, z materiałów i otaczającego środowiska należy rozważyć zastosowanie odpowiednich technologii, np. systemu barier ograniczających, izolatorów, systemów robotycznych, szybkich lub alternatywnych metod, systemów ciągłego monitorowania;

- iii. personel powinien posiadać odpowiednie kwalifikacje, doświadczenie, przeszkolenie i odpowiednio się zachowywać, w szczególności uwzględniając zasady związane z ochroną produktu sterylnego podczas procesów wytwarzania, w tym pakowania i dystrybucji;
- iv. procesy i systemy monitorowania wytwarzania produktów sterylnych powinny być zaprojektowane, instalowane i uruchamiane, kwalifikowane, monitorowane i regularnie poddawane przeglądowi przez personel posiadający odpowiednią wiedzę na temat procesów wytwarzania, inżynierii i mikrobiologii;
- v. surowce i materiały opakowaniowe powinny być odpowiednio kontrolowane i testowane w celu zapewnienia, że poziom bioburden, endotoksyn lub pirogenów jest odpowiedni do ich zastosowania.

2.2. Procesy, wyposażenie, obiekty i działalność produkcyjna powinny być zarządzane zgodnie z zasadami QRM w celu zapewnienia proaktywnych środków identyfikacji ryzyka, naukowej oceny i kontrolowania potencjalnych zagrożeń dla jakości produktu. W przypadku stosowania alternatywnego podejścia powinno być ono poparte odpowiednim uzasadnieniem, oceną ryzyka i środkami obniżenia ryzyka oraz realizować cel określony w niniejszym aneksie.

Na początku QRM powinien dotyczyć odpowiedniego zaprojektowania obiektu produkcyjnego, sprzętów i procesów, następnie wdrożenia dobrze zaprojektowanych procedur, a na końcu zastosowania systemów monitorowania jako elementów wykazujących, że projekt i procedury zostały prawidłowo wdrożone i działają nieprzerwanie zgodnie z oczekiwaniami. Samo monitorowanie lub wykonywanie badań i testów nie daje pewności co do osiągnięcia jałowości produktu.

2.3. W całym obiekcie należy wdrożyć CCS w celu określenia wszystkich krytycznych punktów kontroli, oceny skuteczności wszystkich kontroli (kontrolę projektu, proceduralne, techniczne i organizacyjne) oraz środków monitorowania zastosowanych w celu zarządzania ryzykiem dla jakości i bezpieczeństwa produktów. Wspólna dla obiektu strategia CCS powinna ustanowić solidną gwarancję zapobiegania zanieczyszczeniom. CCS powinna być poddawana aktywnemu przeglądowi i, w stosownych przypadkach, powinna być aktualizowana oraz przyczyniać się do ciągłego doskonalenia metod produkcji i kontroli. Skuteczność CCS powinna być elementem okresowego przeglądu zarządzania. W przypadku gdy stosowane systemy kontroli są odpowiednio zarządzane, mogą one nie wymagać zmiany, ale powinny być wymienione w CCS i należy rozumieć oddziaływania między tymi systemami.

2.4. Kontrola zanieczyszczenia i kroki podjęte w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia drobnoustrojami, cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami obejmują szereg powiązanych ze sobą działań i środków. Są one zazwyczaj oceniane, kontrolowane lub monitorowane indywidualnie, ale ich całkowita skuteczność powinna być rozpatrywana łącznie.

2.5. Rozwój CCS wymaga szczegółowej wiedzy technicznej i wiedzy o procesie. Potencjalne źródła zanieczyszczenia to zanieczyszczenia mikrobiologiczne i komórkowe (np. pirogeny, endotoksyny), jak również cząstki stałe (np. odłamki szkła i inne cząstki, które są widoczne albo niewidoczne okiem nieuzbrojonym).

Elementy, które należy uwzględnić w CCS, dotyczą w szczególności:

- i. projektu, zarówno wytwórni farmaceutycznej, jak i procesów oraz powiązanej z tym dokumentacji;
- ii. pomieszczeń i wyposażenia;
- iii. personelu;
- iv. systemów pomocniczych;
- v. kontroli surowców, w tym kontroli wewnątrzprocesowych;
- vi. pojemników na produkty i zamknięcia pojemników;
- vii. zatwierdzania dostawcy, np. kluczowych dostawców materiałów, usługi sterylizacji materiałów, SUS, usług krytycznych;
- viii. zarządzania działaniami zleconymi oraz dostępności lub przekazywania krytycznych informacji między stronami, np. dotyczących usługi sterylizacji;
- ix. zarządzania ryzykiem procesowym;
- x. walidacji procesów;
- xi. walidacji procesów sterylizacji;
- xii. konserwacji zapobiegawczej (w tym planowanych i nieplanowanych konserwacji), tj. utrzymania wyposażenia, systemów pomocniczych i sprzętu w standardzie, który zapewnia brak dodatkowego ryzyka zanieczyszczenia;
- xiii. czyszczenia i dezynfekcji;
- xiv. systemów monitorowania, w tym oceny możliwości wprowadzenia naukowo uzasadnionych, alternatywnych metod optymalizujących proces wykrywania zanieczyszczeń środowiska;

xv. mechanizmów działań zapobiegawczych, w tym analiza trendów, szczegółowe postępowania wyjaśniające, ustalanie przyczyn pierwotnych, działania naprawcze i zapobiegawcze, oraz potrzeb kompleksowych narzędzi do prowadzenia postępowań wyjaśniających;

xvi. ciągłego doskonalenia na podstawie informacji uzyskanych z działań opisanych w pkt 2.5.

2.6. CCS powinien uwzględniać wszystkie elementy kontroli zanieczyszczeń wraz z okresowym i bieżącymi przeglądami skutkującymi aktualizacjami PQS, stosownie do przypadku. Zmiany w istniejących systemach powinny być oceniane pod kątem wpływu na CCS przed i po wdrożeniu.

2.7. Wytwórca powinien podjąć wszelkie działania i środki ostrożności niezbędne do zapewnienia jałowości produktów wytwarzanych w jego wytwórniach. Potwierdzenie osiągnięcia jałowości oraz innych parametrów jakościowych nie powinno opierać się wyłącznie na wynikach kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub wyniku kontroli produktu końcowego.

### **3. PQS (Farmaceutyczny System Jakości)**

3.1. Wytwarzanie produktów sterylnych jest złożoną działalnością, która wymaga szczególnych kontroli i środków, aby zapewnić odpowiednią jakość wytwarzanych produktów. W związku z tym PQS wytwórcy powinien obejmować i odnosić się do specyficznych wymagań dotyczących wytwarzania produktów sterylnych oraz zapewnić skuteczną kontrolę wszystkich działań, tak aby ryzyko zanieczyszczenia sterylnych produktów drobnoustrojami, cząstkami stałymi, endotoksynami lub pirogenami zostało zminimalizowane. Oprócz wymagań PQS opisanych w rozdziale 1 załącznika nr 2 niniejszego rozporządzenia, PQS dla wytwarzania produktów sterylnych powinien dodatkowo zapewnić, że:

- i skuteczny system QRM jest wdrożony na wszystkich etapach cyklu życia produktu w celu zminimalizowania zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zapewnienia odpowiedniej jakości wytwarzanych produktów sterylnych;
- ii. wytwórca posiada wystarczającą wiedzę i doświadczenie w zakresie inżynierii i metod wytwarzania produktów w odniesieniu do wytwarzanych produktów oraz stosowanych urządzeń, które mają wpływ na jakość produktu;

- iii. analiza pierwotnej przyczyny odchylenia dotyczącego procedury, procesu lub sprzętu jest przeprowadzana w taki sposób, aby ryzyko dla produktu zostało prawidłowo zidentyfikowane i zrozumiane, oraz umożliwia wdrożenie odpowiednich działań korygujących i zapobiegawczych;
- iv. zarządzanie ryzykiem jest stosowane podczas opracowywania i utrzymania CCS w celu identyfikacji, oceny, ograniczenia lub usunięcia (w stosownych przypadkach) oraz kontroli ryzyka zanieczyszczenia i powinno być udokumentowane oraz zawierać uzasadnienie decyzji podjętych w odniesieniu do ograniczenia ryzyka i akceptacji ryzyka resztkowego;
- v. kadra kierownicza wyższego szczebla powinna skutecznie nadzorować stan kontroli w całym cyklu prowadzenia wytwórni farmaceutycznej i życia produktu, a wyniki zarządzania ryzykiem powinny być regularnie poddawane przeglądowi prowadzonej na bieżąco weryfikacji zarządzania jakością w związku ze zmianami dotyczącymi wytwarzania w przypadku pojawienia się istotnego problemu oraz podczas okresowego przeglądu jakości produktu;
- vi. procesy związane z końcowymi etapami wytwarzania (np. zamykaniem pojemników, korkowaniem), przechowywaniem i transportem produktów sterylnych nie powinny zagrażać jałowości produktu, przy czym należy uwzględnić integralność pojemnika, ryzyko zanieczyszczenia w procesie i ochronę przed degradacją produktu zgodnie z zarejestrowanymi warunkami przechowywania;
- vii. osoby odpowiedzialne za certyfikację serii i zwolnienie produktów sterylnych mają odpowiedni dostęp do informacji dotyczących wytwarzania i jakości oraz posiadają odpowiednią wiedzę i doświadczenie z zakresu wytwarzania produktów sterylnych i związanych z tym krytycznych parametrów jakościowych, co ma umożliwić im ustalenie, czy produkty sterylne są wymaganej jakości oraz, czy zostały wytworzone zgodnie ze specyfikacjami i w procesie zatwierdzonym przez właściwy organ.

3.2. Przed certyfikacją i zwolnieniem na rynek serii produktu sterylnego należy odpowiednio zbadać wszystkie niezgodności, takie jak niepowodzenie testu jałowości, odchylenia z monitorowania środowiska, odstępstwa od ustalonych procedur. Postępowanie wyjaśniające powinno określić potencjalny wpływ niezgodności na proces i jakość produktu oraz ustalić, czy dotyczy innych procesów lub serii. Należy wyraźnie uzasadnić i odnotować powód włączenia lub wykluczenia produktu lub serii z postępowania wyjaśniającego.

## 4. Pomieszczenia

4.1. Wytwarzanie produktów sterylnych odbywa się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy wchodzić przez przebieralnie działające jak śluzy powietrzne, a wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy powietrzne. Pomieszczenia czyste i przebieralnie są utrzymane w odpowiednich standardach czystości i zasilane powietrzem, które jest dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności. Kontrole i monitorowanie są naukowo uzasadnione i powinny skutecznie oceniać rzeczywisty stan warunków środowiska w pomieszczeniach czystych, śluzach powietrznych i oknach przelotowych.

4.2. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem komponentów, przygotowaniem produktu i napełnianiem pojemników są przeprowadzane w pomieszczeniu albo obszarze czystym z użyciem odpowiednich środków technicznych i funkcjonalnego rozdzielania czynności, tak aby zapobiec ich pomieszaniu i zanieczyszczeniu.

4.3. RABS i izolatory są rozwiązaniem zalecanym w celu zapewniania wymaganych warunków wytwarzania i zminimalizowania zanieczyszczenia mikrobiologicznego związanego z bezpośrednimi interwencjami człowieka w strefie krytycznej. Ich użycie powinno być rozważone w CCS. Należy uzasadnić wszelkie alternatywne podejścia zastępujące stosowanie RABS lub izolatora.

4.4. Przy wytwarzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości pomieszczeń lub obszarów.

Klasa A: strefa krytyczna wykonywania czynności wysokiego ryzyka w obszarze klasy A. Jest to np. linia aseptycznego wytwarzania, obszar napełniania, obszar zamykania opakowań korkami, obszar, gdzie znajdują się otwarte opakowania bezpośrednio, obszar wykonywania połączeń aseptycznych pod ochroną pierwszego powietrza. Zwykle takie warunki zapewnia się poprzez miejscową ochronę nawiewanego powietrza, takie jak stanowiska pracy z jednokierunkowym przepływem powietrza w RABS lub izolatorach. Należy wykazać i poddać kwalifikacji utrzymanie jednokierunkowego przepływu powietrza w całym obszarze klasy A. Bezpośrednia interwencja operatorów w klasie A (np. bez zabezpieczenia w postaci technologii barierowych i portów z rękawicami) powinna być zminimalizowana przez odpowiednie zaprojektowanie pomieszczeń, sprzętu, procesu i procedur.

Klasa B: przy produkcji aseptycznej i procesie napełniania, obowiązuje w strefie stanowiącej środowisko dla klasy A (gdy nie jest stosowany izolator). Różnice ciśnienia powietrza powinny

być stale monitorowane. W przypadku zastosowania technologii izolatora (zob. pkt 4.20) można rozważyć wykorzystanie pomieszczenia czystego o klasie niższej niż klasa B.

Klasy C i D: są to pomieszczenia czyste wykorzystywane do prowadzenia mniej krytycznych etapów wytwarzania produktów sterylnych napełnionych aseptycznie lub jako otoczenie dla izolatorów. Klasy C i D mogą być również stosowane do przygotowania lub napełniania produktów sterylizowanych końcowo (szczegółowe wymagania dotyczące sterylizacji końcowej określono w rozdziale 8 niniejszego aneksu).

4.5. W pomieszczeniach czystych i strefach krytycznych wszelkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone, aby zminimalizować rozsiewanie lub gromadzenie się cząstek lub drobnoustrojów.

4.6. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia w pomieszczeniach czystych nie powinno być miejsc trudno dostępnych do skutecznego czyszczenia (np. wgłębień). Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i sprzętu powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby uniknąć elementów, których nie można wyczyścić. Z tego powodu niewskazane są drzwi rozsuwane.

4.7. Materiały stosowane w pomieszczeniach czystych, zarówno konstrukcyjne jak i inne przedmioty używane w pomieszczeniu, powinny być wybrane tak, aby ograniczyć uwalnianie się z nich cząstek oraz umożliwić wielokrotne stosowanie środków czyszczących, dezynfekcyjnych i sporobójczych.

4.8. Sufity powinny być tak skonstruowane i uszczelnione, aby zabezpieczyć pomieszczenia przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.

4.9. W obszarach o klasie czystości A i B zabronione jest umieszczanie zlewów i otwartych odpływów kanalizacyjnych. W pomieszczeniach czystych innych klas należy zainstalować przerwy powietrzne pomiędzy odpływem a urządzeniem lub zlewem. Odpływy podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie powinny być wyposażone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody oraz powinny być regularnie czyszczone, dezynfekowane i konserwowane.

4.10. Należy ocenić wszelkie działania pod kątem zagrożenia, które stwarzają dla czystości tych pomieszczeń lub stref, i jeżeli nie można z nich zrezygnować, należy wdrożyć odpowiednie kontrole, ponieważ jednym z największych potencjalnych źródeł zanieczyszczeń

jest transport sprzętu i materiałów do pomieszczeń czystych i stref krytycznych oraz z pomieszczeń czystych i stref krytycznych.

4.11. Dostarczanie materiałów, sprzętu i komponentów do obszarów klas A lub B powinno odbywać się w procesie jednokierunkowym. Tam, gdzie to możliwe, przedmioty przekazywane do tych obszarów powinny być sterylizowane w przelotowych sterylizatorach umieszczonych w ścianie pomieszczenia (np. autoklaw przelotowy, tunel lub komora depirogenizacyjna). Jeżeli sterylizacja przedmiotów w taki sposób nie jest możliwa, należy zwalidować i wdrożyć procedurę, która zapewni osiągnięcie tego samego celu, czyli niewprowadzania zanieczyszczeń do obszarów klas A lub B (np. skuteczny proces dezynfekcji podczas transferu, systemy szybkiego transferu do izolatorów, zastosowanie filtra zatrzymującego bakterie w przypadku materiałów gazowych lub ciekłych). Usuwanie przedmiotów z obszarów klas A i B (np. materiałów, odpadów, próbek z monitoringu środowiska) powinno odbywać się w odrębnym procesie, drogą jednokierunkową. Jeżeli nie jest to możliwe, należy rozważyć czasowe rozdzielanie w czasie przekazywania materiałów przychodzących i wychodzących z klas A i B według określonej procedury i zastosować kontrole w celu uniknięcia potencjalnego zanieczyszczenia pochodzącego z transportowanych przedmiotów.

4.12. W celu zapewnienia fizycznego rozdzielania różnych obszarów i zmniejszenia do minimum zanieczyszczeń mikrobiologicznych i zanieczyszczeń cząstkami stałymi różnych obszarów należy zaprojektować i stosować śluzy powietrzne. Śluzy powietrzne powinny znajdować się między pomieszczeniami o różnych klasach czystości i służyć do przekazywania materiałów oraz do przemieszczania się personelu. Tam, gdzie to technicznie możliwe, śluzy powietrzne stosowane do przemieszczania się personelu powinny być oddzielone od śluz wykorzystywanych do dostarczania materiałów. Jeżeli nie jest to technicznie możliwe, należy rozważyć oddzielenie w czasie czynności przemieszczania się personelu od czynności przekazywania przedmiotów i wykonywać te czynności według określonej procedury. Śluzy powietrzne należy skutecznie wentylować filtrowanym powietrzem, aby zapewnić utrzymanie określonej klasy czystości pomieszczenia. Ostatnia część śluzy powietrznej w stanie „w spoczynku” powinna mieć taką samą klasę czystości (uwzględniając cząstki żywotne i całkowitą ilość cząstek) jak pomieszczenie czyste, do którego prowadzi. Wskazane jest korzystanie z oddzielnych przebieralni w celu wejścia i wyjścia z obszaru klasy B. Jeżeli nie jest to możliwe, należy rozważyć rozdzielanie tych czynności w czasie i wykonywanie ich według procedury. Jeżeli CCS wskazuje wysokie ryzyko zanieczyszczenia, należy zastosować

oddzielne przebieralnie wejściowe i wyjściowe z obszarów produkcyjnych. Śluzy powietrzne powinny być zaprojektowane w następujący sposób:

- i. śluzy osobowe, tj. obszary o zwiększonej czystości wykorzystywane w celu wejścia personelu (np. z klasy D do klasy C i dalej do klasy B) – urządzenia do mycia rąk powinny zazwyczaj znajdować się wyłącznie w pierwszej części przebieralni i nie powinny być obecne w przebieralniach bezpośrednio prowadzących do obszaru klasy B;
- ii. śluzy materiałowe, tj. wykorzystywane do transportu materiałów i wyposażenia:
  - tylko materiały i wyposażenie, które zostały wymienione na zatwierdzonej liście i ocenione podczas walidacji procesu transferu, powinny być przenoszone przez śluzę powietrzną lub okna przelotowe do klas A lub B,
  - sprzęt i materiały przeznaczone do użytku w klasie A powinny być zabezpieczone podczas przenoszenia przez obszar klasy B,
  - nieuwzględnione na liście materiały wymagające przeniesienia należy wstępnie zatwierdzić do transportu jako wyjątek,
  - zgodnie z CCS powinny być zastosowane i udokumentowane odpowiednie środki oceny i ograniczania ryzyka, w tym specjalny program dezynfekcji i monitorowania zatwierdzony przez zapewnienie jakości,
  - okna przelotowe powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby chronić środowisko o wyższej klasie, np. przez ich skuteczne wentylowanie filtrowanym powietrzem, dostarczanym w sposób aktywny,
  - przenoszenie materiałów lub wyposażenia z obszaru o niższej klasie czystości lub nieklasyfikowanego do obszarów o wyższej klasie czystości powinno poprzedzać czyszczenie i dezynfekcja proporcjonalna do ryzyka, zgodnie z CCS.

4.13. Drzwi wejściowe i wyjściowe okien przelotowych oraz śluz powietrznych (dla materiałów i personelu) nie powinny być otwierane jednocześnie. Jeżeli jest to konieczne, w celu utrzymania rozdzielania obszarów, należy ustalić opóźnienie czasowe między zamknięciem otwartych drzwi, a otwarciem zablokowanych drzwi. W przypadku śluz prowadzących do obszarów klas A lub B należy zastosować system blokujący. W przypadku śluz prowadzących do obszarów klas C i D należy zastosować co najmniej wizualny lub dźwiękowy system ostrzegania.

4.14. Pomieszczenia czyste powinny być zasilane filtrowanym powietrzem, które utrzymuje nadciśnienie i przepływ powietrza w kierunku obszaru o niższej klasie czystości, w każdym

warunkach operacyjnych, zapewniając skuteczną wymianę powietrza w obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnej klasie czystości powinna wynosić co najmniej 10 Pa (wartość zalecana). Szczególną uwagę należy zwrócić na ochronę strefy krytycznej. Zalecenia dotyczące dostarczania powietrza i różnic ciśnień mogą wymagać modyfikacji przy stosowaniu określonych materiałów (np. materiały chorobotwórcze, o wysokiej toksyczności, radioaktywne, żywe kultury wirusowe lub bakteryjne). Modyfikacja może obejmować śluzy powietrzne pracujące w nadciśnieniu lub podciśnieniu, które zapobiegają zanieczyszczeniu otaczających obszarów niebezpiecznym materiałem. W przypadku niektórych działań może być konieczna dekontaminacja obiektów (np. pomieszczeń czystych oraz systemów ogrzewania, HVAC oraz oczyszczanie powietrza opuszczającego obszar czysty). Tam, gdzie sposób działania wymaga przepływu powietrza do strefy krytycznej, źródło powietrza powinno pochodzić z obszaru o tej samej lub wyższej klasie czystości.

4.15. Należy wizualizować wzorce przepływu powietrza w pomieszczeniach i strefach czystych, aby wykazać, że powietrze nie przedostaje się z obszarów o niższej klasie czystości do obszarów o wyższej klasie czystości oraz nie przemieszcza się z mniej czystych obszarów (takich jak podłoga), nad operatorami lub sprzętem, co może spowodować przeniesienie zanieczyszczenia do obszarów wyższej klasy. Tam gdzie wymagany jest jednokierunkowy przepływ powietrza, należy przeprowadzić badania wizualizacji w celu potwierdzenia zgodności (zob. pkt 4.4 i 4.19). Tam, gdzie po napełnieniu, zamknięte opakowania bezpośrednio z produktem są przekazywane do sąsiedniego pomieszczenia czystego o niższej klasie czystości przez mały port wyjściowy, badania wizualizacji przepływu powietrza powinny wykazać, że powietrze nie przedostaje się z pomieszczeń czystych niższej klasy czystości do obszaru klasy B. Jeżeli wykazano, że ruch powietrza stwarza ryzyko zanieczyszczenia obszaru czystego lub strefy krytycznej, należy wdrożyć działania naprawcze, takie jak poprawa projektu. Badania wzorca przepływu powietrza należy przeprowadzić zarówno w stanie „w spoczynku”, jak i „w działaniu” (np. symulując interwencje operatora). Należy zachować nagrania wideo wzorców przepływu powietrza. Wyniki badań wizualizacji powietrza należy udokumentować i uwzględnić przy ustalaniu programu monitorowania środowiska w obiekcie.

4.16. Między pomieszczeniami czystymi lub między izolatorami, a ich otoczeniem należy zamontować wskaźniki różnicy ciśnień powietrza. Wartości zadane i krytyczność różnic

ciśnienia powietrza należy uwzględnić w CCS. Należy stale monitorować i rejestrować różnice ciśnienia powietrza określone jako krytyczne. Powinien istnieć system ostrzegawczy, który natychmiast wskazuje i ostrzega operatorów o wszelkich awariach w dostawie powietrza lub zmniejszeniu różnic ciśnień powietrza (poniżej ustalonych limitów dla wartości uznanych za krytyczne). Nie należy ignorować sygnału ostrzegawczego bez oceny. Powinna być dostępna procedura określająca kroki, które należy podjąć w przypadku pojawienia się sygnału ostrzegawczego. Jeżeli są ustawione opóźnienia alarmów, należy je ocenić i uzasadnić w CCS. Różnice ciśnienia powietrza pomiędzy innymi niż czyste obszarami lub pomieszczeniami należy monitorować i rejestrować w regularnych odstępach czasu.

4.17. Obiekty powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby była możliwa obserwacja działalności produkcyjnej spoza obszarów klas A i B (np. przez zapewnienie okien lub zdalnych kamer z pełnym widokiem na obszar i procesy, aby umożliwić obserwację i nadzór bez konieczności wchodzenia do klas A i B). Wymóg ten należy uwzględnić przy projektowaniu nowych obiektów lub podczas modernizacji istniejących obiektów.

Technologie barierowe (izolatory i RABS)

4.18. W celu zapewnienia ochrony produktu przez oddzielenie środowiska klasy A od środowiska sąsiadującego pomieszczenia powinny być zaprojektowane izolatory lub RABS, które są różnymi technologiami, oraz związane z nimi procesy.

Należy zminimalizować zagrożenia wynikające z wprowadzenia lub usuwania materiałów lub przedmiotów podczas wytwarzania i stosować technologie transferu o dużej wydajności lub zwalidowane systemy, które skutecznie zapobiegają zanieczyszczeniu i są odpowiednie dla danej technologii.

4.19. Projekt stosowanej technologii i procesów powinien zapewniać utrzymanie odpowiednich warunków w strefie krytycznej w celu ochrony produktu wystawionego podczas działań na wpływ środowiska. W przypadku:

i. izolatorów:

- a. konstrukcja izolatorów typu otwartego powinna zapewniać warunki klasy A z ochroną w strefy krytycznej zapewnioną przez pierwsze powietrze i jednokierunkowy przepływ powietrza, które w trakcie przetwarzania omywa i osłania produkt narażony na wpływ środowiska,
- b. konstrukcja izolatorów typu zamkniętego powinna zapewniać warunki klasy A odpowiednio chroniące podczas wytwarzania produkt narażony na wpływ

środowiska; w zamkniętych izolatorach, w których są wykonywane proste operacje, przepływ powietrza może nie być w pełni jednokierunkowy, jednak jakikolwiek przepływ turbulentny powietrza nie powinien zwiększać ryzyka zanieczyszczenia produktu narażonego na wpływ środowiska; jeżeli linie technologiczne znajdują się w zamkniętych izolatorach, należy zapewnić warunki klasy A z podstawową ochroną strefy krytycznej zapewnioną przez pierwsze powietrze i jednokierunkowy przepływ powietrza, które w trakcie przetwarzania omywa i osłania produkt narażony na wpływ środowiska,

- c. izolatory pracujące w podciśnieniu należy stosować wyłącznie wtedy, gdy zabezpieczenie przed produktem uważa się za niezbędne (np. produkty radiofarmaceutyczne) i gdy należy zastosować specjalistyczne środki kontroli ryzyka, w celu zapewnienia, że strefa krytyczna nie zostanie zagrożona;
- ii. RABS – konstrukcja powinna zapewniać warunki klasy A z jednokierunkowym przepływem powietrza i ochroną zapewnioną przez pierwsze powietrze w strefie krytycznej; należy utrzymać dodatni przepływ powietrza ze strefy krytycznej do otaczającego środowiska.

4.20. Środowisko otaczające izolatory lub RABS powinno zapewnić minimalizację ryzyka przeniesienia zanieczyszczenia. W przypadku:

- i. izolatorów:
  - a. środowisko otaczające izolator typu otwartego powinno odpowiadać minimalnie klasie C, a środowisko dla izolatora typu zamkniętego powinno odpowiadać minimalnie klasie D oraz decyzja w sprawie klasyfikacji środowiska otaczającego izolatory powinna być oparta na ocenie ryzyka i uzasadniona w CCS,
  - b. kluczowe kwestie do rozważenia podczas przeprowadzania oceny ryzyka dla izolatora w CCS powinny obejmować w szczególności: program dekontaminacji biologicznej, zakres automatyzacji, wpływ manipulacji przy użyciu rękawic (mogą potencjalnie zagrozić ochronie krytycznych punktów procesu zapewnianej przez pierwsze powietrze), wpływ potencjalnej utraty integralności bariery lub rękawicy, stosowane systemy transportu i ryzyko powodowane przez czynności takie jak konfiguracja lub konserwacja sprzętu wymagające otwarcia drzwi przed końcową dekontaminacją biologiczną izolatora (jeżeli zidentyfikowano dodatkowe ryzyka w procesie wytwarzania, należy rozważyć

wyższą klasę czystości środowiska otaczającego izolator, chyba że zostanie to odpowiednio uzasadnione w CCS),

- c. należy przeprowadzić badania wzorca przepływu powietrza na stykach izolatorów typu otwartego, aby wykazać brak wnikania powietrza do ich wnętrza;
- ii. RABS – środowisko otoczenia dla RABS stosowanych w procesach aseptycznego wytwarzania powinno odpowiadać co najmniej klasie B; należy przeprowadzić badania wzorca przepływu powietrza, aby wykazać brak przedostawania się powietrza podczas interwencji, w tym podczas otwierania drzwi, jeśli ma to zastosowanie.

4.21. Należy wykazać, że materiały stosowane w systemach rękawic (zarówno w przypadku izolatorów, jak i RABS) mają odpowiednią odporność mechaniczną i chemiczną. Częstotliwość wymiany rękawic powinna być określona w CCS. W przypadku:

i. izolatorów:

- a. badania szczelności rękawic należy przeprowadzić w określonych odstępach czasu, zwykle co najmniej na początku i na końcu każdej serii lub kampanii, przy użyciu metodologii, dla której wykazano, że jest odpowiednia do zadania i do krytyczności rękawic; dodatkowe badanie integralności rękawic może być konieczne w zależności od długości zwalidowanej kampanii, a monitorowanie integralności rękawic powinno obejmować kontrolę wzrokową przy każdym użyciu rękawic i po każdej manipulacji, która może mieć wpływ na integralność rękawic (jeżeli podczas wytwarzania pojedynczych jednostek produktu lub małych serii czynności aseptyczne są wykonywane ręcznie, to częstotliwość weryfikacji integralności rękawic może opierać się na innych kryteriach, takich jak początek i koniec każdej sesji produkcyjnej),
- b. badania integralności lub szczelności systemów izolatora należy przeprowadzać w określonych odstępach czasu;
- ii. RABS – jeżeli rękawice są stosowane w klasie A, to powinny być sterylizowane przed instalacją i sterylizowane lub skutecznie dekontaminowane zwalidowaną metodą przed każdą kampanią produkcyjną, a jeżeli w czasie używania rękawice są narażone na wpływ środowiska otaczającego RABS, należy przeprowadzić dezynfekcję rękawic zatwierdzoną metodą po każdym narażeniu (przed każdym użyciem rękawice powinny być sprawdzone wizualnie, a badania integralności rękawic należy wykonywać w określonych odstępach czasu).

4.22. Metody dekontaminacji (czyszczenie i dekontaminacja biologiczna oraz inaktywacja materiałów biologicznych) powinny być odpowiednio określone i kontrolowane. Przed etapem dekontaminacji biologicznej niezbędny jest proces czyszczenia, ponieważ wszelkie pozostałości mogą osłabiać skuteczność dekontaminacji. Należy również przedstawić dowody na to, że stosowane środki czyszczące i biologiczne środki do dekontaminacji nie mają niekorzystnego wpływu na produkt wytwarzany w RABS lub izolatorze. W przypadku:

- i. izolatorów proces dekontaminacji biologicznej wewnątrz izolatora powinien być zautomatyzowany, zwalidowany i kontrolowany w ramach określonych parametrów cyklu oraz obejmować środek sporobójczy w odpowiedniej postaci (np. w formie gazowej lub parowej), a rękawice należy odpowiednio rozciągnąć i palce rękawic rozdzielić, aby zapewnić ich kontakt ze środkiem oraz zastosowane metody (czyszczenie i dekontaminacja biologiczna z zastosowaniem środka sporobójczego) powinny sprawić, że powierzchnie wewnętrzne i strefa krytyczna izolatora jest wolna od żywych drobnoustrojów;
- ii. RABS – dezynfekcja sporobójcza powinna obejmować rutynowe stosowanie środka sporobójczego przy użyciu metody, która została zwalidowana i gwarantuje objęcie procesem dezynfekcji wszystkich obszarów powierzchni wewnętrznych oraz zapewnia odpowiednie środowisko do prowadzenia procesu aseptycznego wytwarzania.

Kwalifikacja pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste.

4.23. Pomieszczenia czyste i urządzenia zapewniające powietrze czyste, takie jak jednostki z jednokierunkowym przepływem powietrza (tzw. UDAF), RABS i izolatory, stosowane podczas wytwarzania produktów sterylnych, powinny być kwalifikowane zgodnie z wymaganymi charakterystykami środowiska. Każda operacja wytwarzania wymaga odpowiedniego poziomu czystości środowiska w stanie „w działaniu”, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia wytwarzanego produktu lub stosowanych materiałów. Należy zachować odpowiedni poziom czystości w stanie „w spoczynku” i „w działaniu”.

4.24. Pomieszczenia czyste i urządzenia zapewniające powietrze czyste należy kwalifikować przy użyciu metodologii zgodnej z wymaganiami Aneksu 15 niniejszego załącznika. Kwalifikację pomieszczeń czystych, w tym klasyfikację, należy wyraźnie odróżnić od monitorowania środowiska w stanie „w działaniu”.

4.25. Kwalifikacja pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste, zgodnie z ich przeznaczeniem, to ogólny proces oceny poziomu zgodności sklasyfikowanego

pomieszczenia czystego lub skwalifikowanego urządzenia zapewniającego powietrze czyste. Jako część wymagań dotyczących kwalifikacji zawartych w Aneksie 15 niniejszego załącznika powinna ona obejmować pomiary albo badania (odpowiednio względem projektu albo zastosowania instalacji):

- i. szczelności i integralności zainstalowanych filtrów;
- ii. przepływu powietrza (objętościowy strumień przepływu powietrza i prędkość przepływu powietrza);
- iii. różnicy ciśnień powietrza;
- iv. kierunku przepływu powietrza i jego wizualizacji;
- v. czystości mikrobiologicznej powietrza i powierzchni;
- vi. temperatury;
- vii. wilgotności względnej;
- viii. czasu regeneracji (oczyszczania);
- ix. szczelności instalacji (przecieków powietrza).

Odniesienia do kwalifikacji pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste można znaleźć w serii norm ISO 14644.

4.26. Klasyfikacja pomieszczeń czystych stanowi część kwalifikacji pomieszczeń czystych i jest metodą oceny poziomu czystości powietrza w odniesieniu do specyfikacji pomieszczenia czystego lub specyfikacji urządzenia zapewniającego powietrze czyste poprzez pomiar całkowitego stężenia cząstek w powietrzu. Działania związane z klasyfikacją należy zaplanować i przeprowadzić tak, aby uniknąć negatywnego wpływu na jakość procesu lub produktu. Na przykład, klasyfikację wstępną należy przeprowadzić podczas symulowania działań, a reklasyfikację należy przeprowadzić podczas symulowania działań albo podczas APS.

4.27. W przypadku klasyfikacji pomieszczeń czystych należy zmierzyć całkowitą liczbę cząstek o wielkości równej lub większej niż 0,5  $\mu\text{m}$  i 5  $\mu\text{m}$ . Pomiar ten należy przeprowadzać zarówno w stanie „w spoczynku”, jak i podczas symulowania czynności oraz ocenić zgodność z wymaganiami określonymi w tabeli 1.

Tabela 1. Maksymalne dopuszczalne całkowite stężenie cząstek do celów klasyfikacji

| Klasa | Maksymalne wartości graniczne<br>dla całkowitej liczby cząstek $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                   | Maksymalne wartości graniczne<br>dla całkowitej liczby cząstek $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |                   |
|-------|--|-------------------|--|-------------------|
|       | „w spoczynku”  | „w działaniu”     | „w spoczynku”  | „w działaniu”     |
| A     | 3 520  | 3 520             | nie określono (a)  | nie określono (a) |
| B     | 3 520  | 352 000           | nie określono (a)  | 2 930             |
| C     | 352 000  | 3 520 000         | 2 930  | 29 300            |
| D     | 3 520 000  | nie określono (b) | 29 300   | nie określono (b) |

(a) Można rozważyć klasyfikację obejmującą cząstki o wielkości  $\geq 5 \mu\text{m}$ , jeżeli wynika to z CCS lub z trendów opartych na danych historycznych.

(b) Dla klasy D dopuszczalne limity w stanie „w działaniu” nie są z góry określone – tam gdzie ma to zastosowanie należy ustalić limity w oparciu o ocenę ryzyka i dane rutynowe.

4.28. W celu klasyfikacji pomieszczeń czystych, minimalna liczba miejsc pobierania próbek i ich rozmieszczenie jest określona w normie ISO 14644 Część 1. W odniesieniu do obszaru aseptycznego wytwarzania i środowiska otaczającego ten obszar (odpowiednio klasa A i klasa B) należy rozważyć dodatkowe miejsca poboru próbek oraz ocenić wszystkie obszary prowadzenia krytycznych etapów procesu, w szczególności obszar napełniania i zasypu korków (obszar, do którego dostarczane są materiały do zamykania pojemnika). Krytyczne miejsca wytwarzania powinny zostać określone na podstawie udokumentowanej oceny ryzyka i bazować na wiedzy o procesie oraz działaniach wykonywanych w danym obszarze.

4.29. Klasyfikację pomieszczeń czystych należy przeprowadzić w stanach „w spoczynku” i „w działaniu”, przy czym:

- i. stan „w spoczynku” to stan, w którym urządzenia są zainstalowane, działa instalacja HVAC i nie działają główne urządzenia produkcyjne po ich zainstalowaniu zgodnie ze specyfikacją oraz bez obecnego personelu w pomieszczeniu;
- ii. stan „w działaniu” to stan, w którym instalacja pomieszczenia czystego jest ukończona, system HVAC jest w pełni sprawny, urządzenia są zainstalowane i działają w trybie pracy określonym przez producenta oraz jest obecna maksymalna liczba personelu wykonującego lub symulującego rutynowe działania;
- iii. wymagania dotyczące całkowitej liczby cząstek, podane w Tabeli 1 niniejszego aneksu, dla stanu „w spoczynku” powinny zostać spełnione po określonym czasie regeneracji następującym po zakończeniu działań wytwórczych oraz po oczyszczeniu linii, a czas

regeneracji (wartość zalecana wynosi poniżej 20 minut) powinien zostać ustalony podczas kwalifikacji pomieszczeń, udokumentowany i przestrzegany zgodnie z procedurami, w celu przywrócenia kwalifikowanego stanu czystości, po tym jak zostanie on zakłócony w trakcie użytkowania obszaru.

4.30. Prędkość przepływu powietrza dostarczanego przez systemy z jednokierunkowym przepływem powietrza powinna być wyraźnie uzasadniona w protokole z kwalifikacji, z podaniem miejsca pomiaru prędkości przepływu powietrza. Powinna być ona zaprojektowana, mierzona i utrzymywana w celu zapewnienia, że odpowiedni jednokierunkowy ruch powietrza zapewnia ochronę produktu i otwartych komponentów w miejscu pracy (np. tam, gdzie są wykonywane czynności wysokiego ryzyka i gdzie produkt oraz jego elementy składowe są narażone na warunki środowiska). Systemy z jednokierunkowym przepływem powietrza powinny zapewniać jednorodność przepływu powietrza w miejscu pracy w zakresie 0,36 – 0,54 m/s (wartość zalecana), chyba że w CCS naukowo uzasadniono wyjście poza ten zakres. Badania wizualizacji przepływu powietrza powinny być skorelowane z pomiarem prędkości przepływu powietrza.

4.31. Określenie poziomu zanieczyszczenia mikrobiologicznego pomieszczeń czystych jest elementem kwalifikacji pomieszczeń czystych. Liczba miejsc pobierania próbek powinna wynikać z udokumentowanej oceny ryzyka, wyników uzyskanych podczas kwalifikacji pomieszczeń, badań wizualizacji z przepływu powietrza oraz wiedzy na temat procesów i działań wykonywanych w danym obszarze.

Maksymalne limity zanieczyszczenia mikrobiologicznego dla każdej klasy, wymagane podczas kwalifikacji, podano w Tabeli 2. Kwalifikacja powinna obejmować zarówno stan „w spoczynku”, jak i stan „w działaniu”.

Tabela 2. Maksymalny dopuszczalny poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego podczas kwalifikacji

| Klasa | Próbka powietrza<br>j.t.k./m <sup>3</sup> | Płytki sedymentacyjne<br>(średnica 90 mm) | Płytki odciskowe<br>(średnica 55 mm) j.t.k./płytko |
|-------|---|---|--|
| A     | brak wzrostu                              |   |  |
| B     | 10  | 5   | 5  |
| C     | 100                                       | 50  | 25   |
| D     | 200                                       | 100                                       | 50   |

Płytki sedymentacyjne powinny być wystawione na działanie powietrza przez czas trwania operacji wytwarzania i zmieniane zgodnie z wymaganiami po maksymalnie 4 godzinach; czas

ekspozycji powinien opierać się na badaniach odzysku i nie powinien mieć negatywnego wpływu na przydatność zastosowanych podłoży.

Uwaga 1: podczas kwalifikacji obszaru o określonej klasie czystości należy zastosować wszystkie metody dla danej klasy wskazane w Tabeli 2; jeżeli nie stosuje się jednej z metod wskazanych w tabeli lub stosuje się metody alternatywne, przyjęte podejście należy odpowiednio uzasadnić.

Uwaga 2: w niniejszym aneksie stosowana jest jednostka „j.t.k.”, w przypadku gdy są stosowane inne lub nowe metody badań, które wymagają ustalenia limitów w innych jednostkach niż j.t.k, należy naukowo uzasadnić takie limity i jeżeli to możliwe skorelować z limitami wyrażonymi w j.t.k.

Uwaga 3: podczas kwalifikacji zmiany odzieży personelu powinny mieć zastosowanie limity dla płytek odciskowych i odcisków palców w rękawicach, podane w Tabeli 6.

Uwaga 4: metody pobierania prób nie powinny stwarzać ryzyka zanieczyszczenia w czasie procesu wytwarzania.

4.32. Rekwalifikacja pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste powinna być przeprowadzana okresowo, zgodnie z określonymi procedurami. Rekwalifikacja powinna obejmować co najmniej następujące pomiary albo badania:

- 1) klasyfikację pomieszczeń czystych (całkowite stężenie cząstek);
- 2) integralność filtrów końcowych;
- 3) objętościowy strumień przepływu powietrza;
- 4) różnicę ciśnień powietrza pomiędzy pomieszczeniami;
- 5) prędkości powietrza: dla klasy B, klasy C i klasy D badanie prędkości powietrza należy wykonać zgodnie z oceną ryzyka udokumentowaną w CCS; badanie to jest wymagane dla stref napełniania zasilanych przez systemy z jednokierunkowego przepływu powietrza, np. podczas napełniania produktów sterylizowanych końcowo lub w obszarze otaczającym strefę czystości klasy A i system RABS; w przypadku obszarów lub pomieszczeń o określonej klasie czystości z niejednokierunkowym przepływem powietrza badanie prędkości przepływu powietrza należy zastąpić pomiarem czasu regeneracji.

Maksymalny odstęp czasu dla rekwalifikacji klasy A i klasy B wynosi 6 miesięcy, a dla klasy C i klasy D wynosi 12 miesięcy.

Odpowiednią rekwalifikację, obejmującą co najmniej wyżej wymienione pomiary albo badania, należy również przeprowadzić po zakończeniu działań naprawczych, wdrożonych w celu usunięcia niezgodnego z wymaganiami stanu urządzeń lub obiektu lub po wprowadzeniu zmian w urządzeniu, obiekcie lub procesach, stosownie do przypadku. Znaczenie zmiany należy określić w procesie zarządzania zmianą. Przykłady zmian, które należy uwzględnić, to między innymi:

- i. zakłócenie ruchu powietrza mające wpływ na pracę instalacji;
- ii. zmiana projektu pomieszczenia czystego lub ustawień parametrów operacyjnych systemu HVAC;
- iii. specyficzna konserwacja mająca wpływ na działanie instalacji (np. wymiana filtrów końcowych).

#### Dezynfekcja

4.33. Dezynfekcja pomieszczeń czystych jest szczególnie ważna. Pomieszczenia należy dokładnie czyścić i dezynfekować, zgodnie z pisemnym programem. Przed przystąpieniem do czyszczenia należy usunąć zanieczyszczenia powierzchni, aby dezynfekcja była skuteczna. Ustalone programy czyszczenia powinny zapewnić skuteczne usuwanie pozostałości środków dezynfekcyjnych. Należy stosować więcej niż jeden rodzaj środka dezynfekcyjnego i środki różniące się mechanizmem działania, aby mieć pewność, że ich łączne zastosowanie będzie skuteczne przeciwko bakteriom i grzybom. Dezynfekcja powinna obejmować okresowe stosowanie środka sporobójczego. Należy regularnie przeprowadzać monitoring mikrobiologiczny w celu oceny skuteczności programu dezynfekcji i wykrycia zmian w rodzaju (typie) flory drobnoustrojów (np. organizmów odpornych na aktualnie stosowany program dezynfekcji).

4.34. Należy zwalidować proces dezynfekcji. Badania walidacyjne powinny potwierdzać terminy ważności przygotowanych roztworów środków dezynfekcyjnych oraz wykazać przydatność i skuteczność środków dezynfekcyjnych używanych w określony sposób na powierzchnię konkretnego rodzaju materiału albo, jeżeli jest to uzasadnione, reprezentatywnego materiału.

4.35. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w klasach A i B powinny być sterylne przed ich użyciem. Środki dezynfekcyjne stosowane w klasach C i D mogą również wymagać zapewnienia jałowości, jeżeli wynika to z CCS. Jeżeli środki dezynfekcyjne i detergenty są rozcieńczane lub przygotowywane przez wytwórcę produktu sterylnego, należy to zrobić

w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu i powinny być one monitorowane pod kątem zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Rozcieńczone środki i detergenty należy przechowywać wyłącznie przez określony czas, w uprzednio oczyszczonych, wysterylizowanych (w stosownych przypadkach) pojemnikach. Jeżeli środki dezynfekcyjne i detergenty są dostarczane w postaci gotowej do użycia, wówczas mogą zostać zaakceptowane wyniki z ich certyfikatów analizy lub certyfikatów zgodności, pod warunkiem że kwalifikacja dostawcy tych środków jest zakończona i wynik kwalifikacji jest pozytywny.

4.36. W przypadku stosowania fumigacji albo dezynfekcji parowej (np. nadtlenek wodoru w postaci pary) pomieszczeń czystych i powiązanych powierzchni należy znać działanie stosowanego środka do fumigacji i systemu dyspergującego oraz zwalidować ich skuteczność.

## **5. Urządzenia i wyposażenie**

5.1. Powinien być dostępny pisemny i szczegółowy opis projektu urządzenia, w tym, w stosownych przypadkach, schematy procesów i oprzyrządowania. Projekt ten powinien stanowić część dokumentacji kwalifikacyjnej i być na bieżąco aktualizowany.

5.2. Wymagania w zakresie kontroli urządzenia powinny być określone w „specyfikacji wymagań użytkownika” na wczesnych etapach rozwoju produktu i potwierdzone podczas kwalifikacji. Zdarzenia alarmowe dotyczące procesu i urządzeń powinny być rozpoznawane i oceniane pod kątem pojawiania się trendów. Częstotliwość oceny alarmów powinna wynikać z ich krytyczności. Alarmy krytyczne powinny być niezwłocznie przeglądane.

5.3. Urządzenia, instalacje i elementy do obsługi serwisowej, o ile to możliwe, powinny być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby zabiegi konserwacyjne i naprawy mogły być wykonywane spoza pomieszczeń czystych. Gdy konserwacja musi być wykonywana w pomieszczeniu czystym, a spełnienie wymaganych norm czystości lub utrzymanie aseptyki może nie być zapewnione, należy podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze, takie jak ograniczenie dostępu do obszaru roboczego do określonego personelu, ustalenie jasnych zasad postępowania i procedur konserwacji. Należy również uwzględnić dodatkowe czyszczenie, dezynfekcję i monitorowanie środowiska. W przypadku gdy wymagana jest sterylizacja, należy ją przeprowadzić po kompletnym ponownym montażu wyposażenia, gdzie tylko jest to możliwe.

5.4. Proces czyszczenia powinien być zwalidowany w celu potwierdzenia jego zdolności do:

- i. usunięcia wszystkich pozostałości lub zanieczyszczeń, które mogłyby mieć negatywny wpływ na skuteczność stosowanego środka do dezynfekcji;
- ii. zminimalizowania zanieczyszczenia chemicznego, mikrobiologicznego i cząstkami pochodzącymi z procesu wytwarzania i okresu przed dezynfekcją.

5.5. Części wyposażenia mające w trakcie procesu aseptycznego bezpośredni lub pośredni kontakt z produktem powinny być sterylizowane. Bezpośredni kontakt z produktem dotyczy części, przez które przechodzi produkt, takich jak igły napełniające lub pompy. Części pośrednio kontaktujące się z produktem są częściami wyposażenia, które nie stykają się z produktem, ale mogą mieć kontakt z innymi sterylizowanymi powierzchniami, których jałowość ma kluczowe znaczenie dla sterylności produktu, np. sterylizowane przedmioty, takie jak miski, prowadnice korków oraz jałowe składniki produktu.

5.6. Wszystkie urządzenia, takie jak sterylizatory, systemy dostarczania powietrza (w tym filtracji powietrza) i systemy wodne powinny podlegać kwalifikacji, monitorowaniu i konserwacji zgodnie z ustalonym planem. Po zakończeniu konserwacji powinno być zatwierdzone ponowne włączenie urządzenia lub systemu do użycia.

5.7. W przypadku gdy sprzęt o krytycznym wpływie na jałowość produktu ma być poddany nieplanowanej konserwacji, należy przeprowadzić i udokumentować ocenę potencjalnego wpływu konserwacji na jałowość produktu.

5.8. Transportery taśmowe nie powinny przechodzić przez przegrody oddzielające obszary klasy A lub B od obszarów produkcyjnych o niższej klasie czystości powietrza, chyba że pas transportujący jest wyjaławiany w sposób ciągły, np. w tunelu sterylizującym.

5.9. Liczniki cząstek stałych, w tym elementy próbkujące, powinny być skwalifikowane. Należy uwzględnić zalecane przez producenta wymagania dotyczące średnicy przewodu próbnika i promienia jego zgięcia. Długość przewodu zwykle nie powinna przekraczać 1 m, chyba że jest to uzasadnione, a liczba zgięć powinna być zminimalizowana. Podczas klasyfikacji stosuje się przenośne liczniki cząstek z krótkimi połączeniami między elementem próbkującym i analizatorem. W systemach jednokierunkowego przepływu powietrza są używane izokinetyczne głowice próbkujące, które powinny być odpowiednio ukierunkowane i umieszczone jak najbliżej krytycznego obszaru, aby zapewnić reprezentatywność próbek.

## 6. Instalacje pomocnicze

6.1. Sposób i zakres kontroli instalacji pomocniczych i mediów powinny być proporcjonalne do ryzyka, które stwarza dana instalacja dla jakości produktu. Ten wpływ należy określić za pomocą oceny ryzyka i udokumentować w CCS.

6.2. Media o wysokim ryzyku:

- i. są w bezpośrednim kontakcie z produktem, np. woda do czyszczenia i płukania, gazy i para wodna do sterylizacji;
- ii. są w kontakcie z materiałami, które ostatecznie staną się częścią produktu;
- iii. są w kontakcie z powierzchniami, które stykają się z produktem;
- iv. w inny sposób bezpośrednio wpływają na produkt.

6.3. Instalacje pomocnicze są zaprojektowane, zainstalowane, kwalifikowane, obsługiwane, konserwowane i monitorowane w sposób zapewniający działanie zgodnie z określonymi wymaganiami.

6.4. Wyniki parametrów krytycznych i krytycznych cech jakościowych związanych z instalacjami pomocniczymi lub mediami wysokiego ryzyka podlegają regularnej analizie trendów, aby zapewnić, że sprawność systemu jest zachowana.

6.5. Zapisy dotyczące instalacji pomocniczej są przechowywane przez cały cykl życia systemu. Powinny one zawierać aktualne rysunki i schematy, wykazy materiałów konstrukcyjnych i specyfikacje systemu, w szczególności dane dotyczące:

- i. kierunku przepływu medium, nachylenia, średnicy i długości rurociągu;
- ii. zbiornika i reaktora;
- iii. zaworów, filtrów, odpływów, punktów pobierania próbek i punktów dostępu użytkownika do systemu.

6.6. Rury, kanały i inne systemy pomocnicze nie powinny być obecne w pomieszczeniach czystych. Gdy nie jest to możliwe, należy je zainstalować w taki sposób, aby nie stworzyć wgłębień, niezamkniętych otworów oraz powierzchni, które są trudne do czyszczenia. Sposób instalacji powinien umożliwiać czyszczenie i dezynfekcję zewnętrznej powierzchni rur.

Systemy wodne

6.7. Systemy uzdatniania i dystrybucji wody powinny być zaprojektowane, skonstruowane, zainstalowane, uruchomione, kwalifikowane, monitorowane i konserwowane w taki sposób, aby zapobiegać zanieczyszczeniom mikrobiologicznym i zapewnić źródło wody

o odpowiedniej jakości. Należy podjąć środki w celu zminimalizowania ryzyka występowania cząstek stałych, zanieczyszczenia drobnoustrojami i proliferacji, endotoksynami i pirogenami (np. poprzez nachylenie rurociągów zapewniające całkowity drenaż i eliminowanie martwych odnóg). Tam, gdzie filtry są częścią systemu, należy je monitorować i konserwować. Produkowana woda powinna być zgodna z obowiązującą monografią odpowiedniej farmakopei.

6.8. W celu utrzymania odpowiednich poziomów kontroli fizycznej, chemicznej i mikrobiologicznej systemy wodne powinny być skwalifikowane i zwalidowane z uwzględnieniem wpływu zmienności sezonowej.

6.9. Przepływ wody przez rury w systemach dystrybucji powinien być turbulentny, aby zminimalizować ryzyko adhezji drobnoustrojów i powstawania biofilmu. Prędkość przepływu należy określić podczas kwalifikacji i rutynowo monitorować.

6.10. WFI jest produkowana z wody spełniającej wymagania specyfikacji określonej podczas kwalifikacji, przechowywana i dystrybuowana w sposób minimalizujący ryzyko wzrostu drobnoustrojów, np. przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70°C. WFI powinna być wytwarzana metodą destylacji lub w równoważnym jej procesie oczyszczania, którym może być odwrócona osmoza w połączeniu z innymi technikami, takimi jak EDI, ultrafiltracja lub nanofiltracja.

6.11. Należy zapewnić, aby przeciwbakteryjne, hydrofobowe filtry oddechowe zainstalowane na zbiornikach magazynowych WFI nie stanowiły źródła zanieczyszczenia, a ich integralność była badana przed instalacją i po użyciu. Należy zastosować środki kontrolne i zapobiegające tworzeniu się kondensatu na filtrze (np. przez ogrzewanie).

6.12. W celu zminimalizowania ryzyka powstawania biofilmu, sterylizacja, dezynfekcja lub regeneracja systemów wodnych powinny być przeprowadzane zgodnie z wcześniej ustalonym harmonogramem lub jako działanie naprawcze w przypadku uzyskania wyników poza limitem lub poza specyfikacją. Po dezynfekcji systemu wodnego środkami chemicznymi należy przeprowadzić zwalidowaną procedurę płukania. Po dezynfekcji lub regeneracji woda z systemu powinna być przebadana. Wyniki badań chemicznych są zatwierdzane zanim system wodny zostanie przywrócony do użytkowania, a wyniki badań mikrobiologicznych i endotoksyn są weryfikowane na zgodność ze specyfikacją i zatwierdzane, zanim serie produktu wytworzone przy użyciu wody z tego systemu zostaną poddane certyfikacji i zwolnione.

6.13. Należy prowadzić regularny bieżący monitoring chemiczny i mikrobiologiczny systemów wodnych, aby upewnić się, że woda stale spełnia wymagania. Poziomy alarmowe określone na podstawie danych uzyskanych z wstępnej kwalifikacji systemu są okresowo poddawane weryfikacji, uwzględniającej dane uzyskane z kolejnych kwalifikacji, rutynowego monitoringu i postępowań wyjaśniających. Należy dokonywać przeglądu bieżących danych z monitoringu systemu w celu zidentyfikowania niekorzystnych negatywnych trendów w działaniu systemu. W celu zapewnienia regularnego pobierania reprezentatywnych próbek wody do badań, programy pobierania próbek powinny odzwierciedlać wymogi CCS oraz określać wszystkie punkty wylotowe systemu i punkty poboru, a także częstotliwość poboru prób w tych punktach. Plany pobierania próbek powinny opierać się na danych kwalifikacyjnych i jako punkty pobierania próbek uwzględniać miejsca stanowiące potencjalnie najgorszy przypadek oraz zapewniać, aby co najmniej jedna reprezentatywna próbka była pobierana z wody użytej każdego dnia w procesie wytwarzania.

6.14. Przekroczenia poziomu alarmowego parametrów systemu wodnego są dokumentowane, przeglądane i wyjaśniane w celu ustalenia, czy przekroczenie stanowi pojedyncze zdarzenie albo czy wyniki wskazują na niekorzystny trend lub pogorszenie funkcjonowania systemu. Każde przekroczenie limitu działania powinno być zbadane w celu określenia jego prawdopodobnych przyczyn oraz oceny potencjalnego wpływu na jakość produktów i procesów wytwarzania.

6.15. Systemy WFI powinny mieć programy ciągłego monitorowania parametrów, takich jak TOC i przewodność, aby zapewnić skuteczniejszą kontrolę ogólnej sprawności systemu niż wrywkowe pobieranie próbek. Umieszczenie punktów kontroli powinno wynikać z analizy ryzyka.

Para wodna używana jako środek sterylizujący

6.16. Woda zasilająca wytwornicę pary czystej jest odpowiednio oczyszczona. Wytwornica pary czystej jest zaprojektowana, skwalifikowana i używana w sposób zapewniający, że jakość wytwarzanej pary spełnia określone wymagania dla parametrów chemicznych i poziomu endotoksyn.

6.17. Para stosowana jako bezpośredni środek sterylizujący jest odpowiedniej jakości i nie zawiera dodatków na poziomie, który mógłby spowodować zanieczyszczenie produktu lub sprzętu. W przypadku stosowania wytwornicy dostarczającej parę czystą do bezpośredniej sterylizacji materiałów lub powierzchni w bezpośrednim kontakcie z produktem (np. porowate

elementy stanowiące wsad sterylizatora), kondensat pary powinien spełniać wymagania obowiązującej monografii WFI zawarte w odpowiedniej farmakopei, przy czym badanie czystości mikrobiologicznej nie jest obowiązkowe. Powinien być ustanowiony odpowiedni harmonogram pobierania próbek pary czystej w celu zapewnienia regularnego i reprezentatywnego ich przekazywania do badań. Inne cechy jakościowe pary czystej stosowanej do sterylizacji należy okresowo badać w odniesieniu do zwalidowanych parametrów. Parametry te obejmują gazy niekondensujące, zawartość suchej pozostałości, przegrzanie, chyba że uzasadniono badanie innych parametrów.

#### Gazy i systemy próżniowe

6.18. Gazy, które mają bezpośredni kontakt z produktem lub jego opakowaniem bezpośrednim, powinny mieć odpowiednią jakość chemiczną, mikrobiologiczną i liczbę cząstek stałych. Biorąc pod uwagę zastosowanie i rodzaj gazu oraz konstrukcję systemu wytwarzania gazu, należy określić istotne parametry wpływające na produkt, obejmujące także zawartość oleju i wody, oraz zapewnić zgodność z obowiązującą monografią odpowiedniej farmakopei lub wymaganiami jakościowymi produktu.

6.19. Gazy stosowane w procesach aseptycznych są filtrowane w punkcie użycia przez filtr sterylizujący o nominalnej wielkości porów do 0,22  $\mu\text{m}$ . W przypadku gdy filtr jest stosowany do wytwarzania serii (np. do filtracji gazu stosowanego jako atmosfera dla produktów napełnionych aseptycznie) lub jako filtr oddechowy zbiornika produktu, jest on poddawany badaniu integralności, a wyniki badania są weryfikowane podczas certyfikacji przed zwolnieniem serii produktu. Rurociągi przesyłowe lub węże przesyłowe, które znajdują się za końcowym filtrem sterylizującym powinny być sterylizowane. Gazy stosowane w procesie wytwarzania są okresowo monitorowane mikrobiologicznie w punkcie ich użytkowania.

6.20. Stosuje się środki zapobiegające przepływowi zwrotnemu, gdy próżnia lub system ciśnieniowy jest wyłączony i przepływ zwrotny z próżni lub systemu ciśnieniowego potencjalnie stwarza zagrożenie dla produktu.

#### Systemy ogrzewania i chłodzenia oraz systemy hydrauliczne

6.21. Główne elementy wyposażenia związane z systemami hydraulicznymi, grzewczymi i chłodniczymi powinny znajdować się poza pomieszczeniem napełniania produktu. Należy przeprowadzić odpowiednie kontrole w celu zapobiegania wszystkim wyciekom lub zanieczyszczeniom krzyżowym powodowanym przez płyny z tych systemów.

6.22. Wszystkie wycieki z systemów hydraulicznych, grzewczych i chłodniczych, które stwarzałyby zagrożenie dla produktu, powinny być wykrywane (np. przez system detekcji wycieków).

## **7. Personel**

7.1. W celu zapewnienia zgodności z wymaganiami niniejszego rozporządzenia w zakresie wytwarzania i postępowania z produktami sterylnymi wytwórca zapewnia wystarczającą liczbę personelu posiadającego odpowiednie kwalifikacje, przeszkolenie oraz doświadczenie w wytwarzaniu i badaniu produktów sterylnych oraz w każdej ze specyficznych technologii produkcji stosowanych w danym miejscu wytwarzania.

7.2. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba niezbędnego personelu. Aby nie stwarzać zagrożenia dla jałowości, należy określić, udokumentować i uwzględnić podczas działań takich jak wstępna kwalifikacja i APS maksymalną liczbę personelu pracującego w pomieszczeniu czystym.

7.3. Personel mający dostęp do pomieszczeń czystych, w tym zajmujący się czyszczeniem, konserwacją, monitoringiem, jest regularnie szkolony, podlega kwalifikacji przebiegania się i w dziedzinach związanych z prawidłowym wytwarzaniem produktów sterylnych. Szkolenie obejmuje podstawowe zasady mikrobiologii i higieny, ze szczególnym uwzględnieniem zachowania się w pomieszczeniach czystych, kontroli zanieczyszczeń, technik aseptycznych i ochrony produktów sterylnych (w przypadku osób wchodzących do klasy B lub dokonujących interwencji w klasie A) oraz zapoznanie z potencjalnymi skutkami dla bezpieczeństwa pacjenta, gdy produkt nie jest jałowy. Poziom szkolenia uwzględnia krytyczność stanowiska danej osoby i krytyczność obszaru, w którym pracuje.

7.4. Personel wchodzący do klas A i B powinien być przeszkolony w zakresie aseptycznego zachowania się, w tym przebiegania się. Zgodność postępowania z procedurami aseptycznego przebiegania się jest oceniana i podlega okresowej ponownej ocenie co najmniej raz w roku. Ocena obejmuje kontrolę wizualną i mikrobiologiczną personelu, uwzględniającą monitorowanie takich punktów jak palce rękawic, przedramiona, klatka piersiowa i kaptur (osłona twarzy lub osłona czoła). W pkt 9.30 niniejszego aneksu określono wymagane limity działania dla cząstek ożywionych w odniesieniu do zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Dostęp bez nadzoru do klas A i B, w których są lub będą prowadzone procesy aseptyczne, jest ograniczony do odpowiednio wykwalifikowanego personelu, który otrzymał pozytywną ocenę kwalifikacji przebiegania się i uczestniczył w pozytywnie zakończonym APS.

7.5. Niewykwalifikowany personel nie powinien wchodzić do klas A lub B w działaniu. Gdy jest to niezbędne, w wyjątkowych przypadkach wytwórca ustanawia pisemne procedury określające proces, w którym niewykwalifikowany personel jest włączany do działań w klasach A i B. Osoba wyznaczona przez wytwórcę powinna nadzorować niewykwalifikowany personel podczas jego działań i dokonywać oceny wpływu tych działań na czystość obszaru. Dostęp tego personelu powinien być oceniany i zarejestrowany zgodnie z PQS.

7.6. Zapewnia się systemy wyłączenia personelu z wykonywania prac w pomieszczeniach czystych i wejścia bez nadzoru do pomieszczeń czystych, uwzględniające bieżącą ocenę personelu, identyfikację niekorzystnego trendu wynikającego z programu jego monitorowania oraz uczestnictwo personelu w zakończonym negatywnym wynikiem APS. Po dyskwalifikacji określonej osoby, a przed zezwoleniem na jej dalsze działania w procesach aseptycznych, należy zakończyć jej ponowne szkolenie i kwalifikację. W przypadku osoby wchodzącej do pomieszczeń czystych klasy B lub wykonujących interwencję w klasie A ponowna kwalifikacja powinna obejmować rozważenie udziału tej osoby w zakończonym pozytywnym wynikiem APS.

7.7. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości personelu, aby zapobiec nadmiernemu rozsiewaniu cząstek lub zwiększaniu ryzyka wprowadzenia zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Personel zajmujący się wytwarzaniem produktów sterylnych powinien być poinstruowany o obowiązku zgłaszania wszystkich szczególnych przypadków zdrowotnych lub dolegliwości, które mogą powodować rozsiewanie nadmiernych ilości lub rodzajów zanieczyszczeń. W przypadkach takich zgłoszeń należy zakazać temu personelowi dostępu do pomieszczeń czystych. Wyznaczona przez wytwórcę kompetentna osoba określa kryteria zdrowotne dla personelu oraz działania, opisane w procedurach, które należy podjąć w stosunku do osoby, która mogłaby stanowić nadmierne zagrożenie mikrobiologiczne.

7.8. Personel, który był zaangażowany w przetwarzanie materiałów z tkanek ludzkich lub zwierzęcych lub w hodowlę drobnoustrojów, innych niż stosowane w bieżących procesach produkcyjnych, lub wykonywał inne czynności, mogące mieć negatywny wpływ na jakość (np. na czystość mikrobiologiczną), nie powinien wchodzić do obszarów czystych, chyba że zastosowano określone i skuteczne procedury dekontaminacji i wejścia takiej osoby oraz udokumentowano takie zdarzenie.

7.9. Posiadanie zegarków, kosmetyków, biżuterii, telefonów komórkowych i innych zbędnych przedmiotów podczas prowadzenia wytwarzania nie jest dozwolone w obszarach klas czystych.

Sprzęt elektroniczny stosowany w pomieszczeniach czystych, np. telefony komórkowe i tablety, przekazane przez wytwórcę wyłącznie do użytku w pomieszczeniach czystych są dozwolone, jeżeli są zaprojektowane w taki sposób, który umożliwia czyszczenie i dezynfekcję odpowiednią dla klasy czystości, w której są używane. Stosowanie i dezynfekcja takiego sprzętu powinny być włączone do CCS.

7.10. Zmiana odzieży i mycie rąk przebiegają zgodnie z pisemnymi procedurami w celu zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych i zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do pomieszczeń czystych.

7.11. Rodzaj odzieży i jej jakość są dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości obszaru pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem. Jeżeli odzież musi zapewnić ochronę operatora przed produktem, to wybrany rodzaj odzieży nie powinien negatywnie wpływać na zabezpieczenie produktu przed zanieczyszczeniem. Odzież powinna być wizualnie sprawdzana pod kątem czystości i integralności bezpośrednio przed i po jej założeniu. Integralność odzieży powinna być sprawdzana również przy wyjściu z obszaru produkcji. W przypadku odzieży i osłon oczu wymagających sterylizacji należy upewnić się, że zostały poddane procesowi sterylizacji, nie przekroczono określonego czasu przechowywania oraz że przed użyciem sprawdzono wizualnie ich opakowanie i potwierdzono ich integralność. Odzież wielokrotnego użytku (w tym osłony oczu) jest wymieniana w przypadku stwierdzenia uszkodzenia lub z określoną częstotliwością wyznaczoną podczas badań kwalifikacyjnych. Kwalifikacja odzieży powinna uwzględniać wszelkie niezbędne wymagania dotyczące testowania odzieży, w tym odnoszące się do uszkodzeń odzieży, których nie można zidentyfikować wyłącznie na podstawie kontroli wizualnej.

7.12. Odzież powinna być tak dobrana, aby ograniczyć rozsiewanie cząstek podczas ruchu operatora.

7.13. Wymagania dla odzieży dla poszczególnych klas czystości:

- ii. Klasa B (w tym dostęp lub interwencje w klasie A): przed przebraniem się należy założyć odpowiednią odzież przeznaczoną do stosowania pod wysterylizowany kombinezon (zob. pkt 7.14 niniejszego aneksu); przed założeniem wysterylizowanej odzieży należy nałożyć odpowiednie rękawice wysterylizowane, bezpudrowe, gumowe albo z tworzywa sztucznych. Sterylne nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy (w tym włosy na twarzy) i tam, gdzie jest oddzielone od reszty kombinezonu, powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu; sterylna maska na twarz i sterylna osłona oczu (np.

gogle) powinny być noszone w celu zakrycia i osłony całej skóry twarzy i aby zapobiegać rozsiewaniu kropelek i cząstek stałych. Należy nosić odpowiednie wysterylizowane obuwie (np. długie ochraniacze określane jako „over-boots”). Nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia. Rękawy odzieży powinny być schowane w drugiej parze sterylnych rękawic nałożonych na parę założoną przed zakładaniem kombinezonu. Odzież ochronna powinna minimalizować rozsiewanie się włókien lub cząstek i powinna zatrzymywać cząstki pochodzące z ciała człowieka. Podczas kwalifikacji odzieży należy ocenić poziom rozsiewania cząstek i skuteczność odzieży do ich zatrzymywania. Odzież powinna być pakowana i składana w taki sposób, aby umożliwić operatorom włożenie kombinezonu bez kontaktu z zewnętrzną powierzchnią odzieży i dotykania przez nią podłogi;

- ii. Klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte. Należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach, z wysokim kołnierzem i z odpowiednio zdezynfekowanymi butami lub ochraniaczami na buty. Odzież i obuwie powinny ograniczać do minimum rozsiewanie włókien lub cząstek;
- iii. Klasa D: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte. Należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich zdezynfekowanych butów lub ochraniaczy na buty. Należy stosować odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz;
- iv. Dodatkowa odzież, w tym rękawice i maska na twarz, mogą być wymagane w obszarach klasy C i D podczas wykonywania czynności określonych w CCS jako stwarzające ryzyko zanieczyszczenia.

7.14. Przebieranie się w odzież do pomieszczeń czystych odbywa się w przebieralniach o odpowiedniej klasie czystości, aby utrzymać status czystości odzieży. Odzież zewnętrzna (inna niż bielizna osobista), w tym skarpety, nie jest wnoszona do przebieralni prowadzących bezpośrednio do obszarów klas B i C. Przed wejściem do przebieralni dla klas B i C należy założyć jednoczęściową lub dwuczęściową odzież ochronną ze spodniami, zakrywającą całą długość rąk i nóg oraz skarpety zakrywające stopy. Odzież ochronna i skarpety nie powinny stwarzać ryzyka zanieczyszczenia tych obszarów lub procesów.

7.15. Każda osoba, za każdym razem wchodząc do obszarów klas B lub A, powinna ubrać się w czystą, wysterylizowaną odzież ochronną (w tym osłony oczu i maski) o odpowiednim

rozmiarze. Maksymalny okres, przez który można nosić wysterylizowaną odzież w czasie zmiany produkcyjnej, należy określić w ramach kwalifikacji odzieży.

7.16. Rękawice są regularnie dezynfekowane podczas pracy. Odzież i rękawice są natychmiast zmieniane, jeżeli ulegną uszkodzeniu lub stwarzają ryzyko zanieczyszczenia produktu.

7.17. Odzież wielokrotnego użytku przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych jest prana w pralni. Pralnia jest odpowiednio oddzielona od obszaru, w którym odbywają się operacje produkcyjne. Pranie jest procesem skwalifikowanym, zapewniającym, że podczas wielokrotnych procesów prania odzież nie zostanie uszkodzona lub zanieczyszczona włóknami lub cząstkami. Wyposażenie pralni nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego. Nieodpowiednie używanie i obchodzenie się z odzieżą może uszkodzić włókna i zwiększać ryzyko rozsiewania się cząstek. Po praniu i przed zapakowaniem odzieży należy ją sprawdzić wizualnie pod kątem uszkodzenia i czystości. Procesy zarządzania odzieżą powinny być oceniane i stanowić część programu kwalifikacji odzieży oraz określać maksymalną liczbę cykli prania i sterylizacji.

7.18. Czynności wykonywane w obszarach czystych, które nie mają krytycznego znaczenia dla procesów produkcyjnych, powinny być ograniczone do minimum, zwłaszcza gdy prowadzone są czynności aseptyczne. Ruch personelu powinien być powolny, kontrolowany i celowy, aby uniknąć nadmiernego rozsiewania cząstek i drobnoustrojów z powodu zbyt energicznej aktywności. Operatorzy wykonujący czynności aseptyczne powinni przez cały czas przestrzegać techniki aseptycznej, aby zapobiec zmianom w przepływie powietrza, które mogłyby wprowadzać powietrze o niższej jakości do strefy krytycznej. Należy ograniczyć ruch w sąsiedztwie strefy krytycznej i unikać zakłóceń drogi jednokierunkowego przepływu powietrza (pierwsze powietrze). Program szkolenia powinien obejmować przegląd wyników badania wizualizacji przepływu powietrza.

## **8. Produkcja i specyficzne technologie**

### Produkty sterylizowane końcowo

8.1. Przygotowanie komponentów i materiałów powinno odbywać się w pomieszczeniu czystym co najmniej klasy D w celu ograniczenia ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, endotoksynami, pirogenami i cząstkami, tak aby produkt był odpowiednio przygotowany do sterylizacji. W przypadku gdy produkt jest narażony na wysokie, nietypowe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego (np. produkt aktywnie wspomaga wzrost

drobnoustrojów, jest przechowywany przez długi czas przed napełnieniem lub nie jest przetwarzany w zamkniętych systemach), operacje przygotowania należy przeprowadzić w środowisku co najmniej klasy C. Przygotowanie maści, kremów, zawiesin i emulsji przed sterylizacją końcową powinno odbywać się w środowisku co najmniej klasy C. Szczegółowe wymagania dotyczące końcowo sterylizowanych weterynaryjnych produktów leczniczych można znaleźć w Aneksie 4 w niniejszym załączniku.

8.2. Opakowania bezpośrednio i komponenty powinny być czyszczone przy zastosowaniu zwalidowanych procesów w celu zapewnienia odpowiedniej kontroli nad liczbą cząstek, endotoksyn, pirogenów oraz nad bioburdenem.

8.3. Napełnianie pojemników produktami do sterylizacji końcowej odbywa się w środowisku co najmniej klasy C.

8.4. W przypadku gdy w CCS stwierdzono, że produkt jest narażony na nietypowe ryzyko zanieczyszczenia pochodzącego ze środowiska, np. ze względu na powolny proces napełniania, dużą średnicę otworów szyjek pojemników lub z konieczności upływu więcej niż kilku sekund pomiędzy napełnieniem pojemników a ich zamknięciem, wówczas produkt powinien być napełniany w środowisku klasy A w otoczeniu co najmniej klasy C.

8.5. W celu zmniejszenia poziomu bioburdenu i cząstek przygotowanie roztworu produktu przed napełnieniem pojemników produktem końcowym powinno obejmować w miarę możliwości etap filtracji przez filtr zatrzymujący drobnoustroje oraz powinien być określony maksymalny dopuszczalny odstęp czasu między przygotowaniem roztworu a napełnieniem.

8.6. Przykłady czynności, które należy przeprowadzić w poszczególnych klasach czystości powietrza, podano w tabeli 3.

Tabela 3. Przykłady czynności i klas czystości powietrza dla procesów przygotowania i przetwarzania produktów ze sterylizacją końcową

|         |  |
|---------|--|
| Klasa A | Napełnianie opakowań produktami, gdzie występuje nietypowe ryzyko.                             |
| Klasa C | Napełnianie opakowań produktami.<br>Przygotowanie roztworów, gdzie występuje nietypowe ryzyko. |
| Klasa D | Przygotowanie roztworów i komponentów do późniejszego napełniania.                             |

Przygotowanie i przetwarzanie aseptyczne

8.7. Należy jasno zdefiniować proces aseptyczny. Należy zidentyfikować, ocenić i odpowiednio kontrolować ryzyko związane z procesem aseptycznym i wszystkie powiązane

z nim wymogi. CCS wytwórni powinien jasno określać kryteria akceptacji tych kontroli, wymagania dotyczące monitorowania i przegląd ich skuteczności. Należy opisać i wdrożyć metody oraz procedury kontroli tych zagrożeń. Zaakceptowane ryzyko resztkowe powinno być formalnie udokumentowane.

8.8. Należy podjąć środki ostrożności, zgodnie z CCS wytwórni, w celu zminimalizowania zanieczyszczeń: mikrobiologicznego, endotoksynami lub pirogenami i cząstkami podczas przygotowywania środowiska aseptycznego, na wszystkich etapach przetwarzania (łącznie z etapami przed i po sterylizacji produktu luzem) oraz do momentu szczelnego zamknięcia produktu w jego końcowym pojemniku. W pomieszczeniach czystych należy ograniczyć obecność materiałów, które mogą generować cząstki i włókna.

8.9. W miarę możliwości należy rozważyć stosowanie urządzeń takich jak RABS, izolatory lub inne systemy, aby ograniczyć potrzebę interwencji krytycznych w klasie A i zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia. W celu wyeliminowania interwencji krytycznych wykonywanych bezpośrednio przez człowieka można również rozważyć robotykę i automatyzację procesów (np. tunel sterylizacyjny, automatyczny załadunek liofilizatora, sterylizacja w miejscu).

8.10. Przykłady operacji wykonywanych w różnych klasach czystości powietrza podano w tabeli 4.

Tabela 4. Przykłady operacji i klas czystości powietrza dla aseptycznych procesów przygotowania i przetwarzania

|         |  |
|---------|--|
| Klasa A | <ul style="list-style-type: none"> <li>– aseptyczny montaż urządzeń napełniających,</li> <li>– w przypadku gdy sterylny produkt kontaktuje się z otoczeniem wykonywanie, w warunkach aseptycznych połączeń, które znajdują się za końcowym filtrem sterylizującym (gdy to możliwe, połączenia te powinny być sterylizowane w miejscu przy użyciu pary),</li> <li>– aseptyczne łączenie i mieszanie składników,</li> <li>– uzupełnianie sterylnego produktu luzem, pojemników i zamknięć,</li> <li>– wyładunek ze sterylizatora i chłodzenie niezabezpieczonych przedmiotów (np. bez opakowania),</li> <li>– prowadzenie etapu wytwarzania i transport sterylnych elementów opakowań bezpośrednich w linii aseptycznego napełniania, gdy nie są one zapakowane,</li> <li>– aseptyczne napełnianie, zamykanie pojemników takich jak ampułki, zamknięcia fiolek, przenoszenie otwartych lub częściowo zakorkowanych fiolek,</li> <li>– załadunek liofilizatora</li> </ul> |
| Klasa B | <ul style="list-style-type: none"> <li>– otoczenie dla środowiska klasy A, gdy proces nie jest prowadzony w izolatorze,</li> <li>– przekazywanie lub prowadzenie etapu wytwarzania, gdy urządzenia, komponenty i materiały pomocnicze przeznaczone do wprowadzenia do klasy A są chronione przed otaczającym środowiskiem</li> </ul>   |
| Klasa C | <ul style="list-style-type: none"> <li>– przygotowanie roztworów do filtrowania, w tym pobieranie próbek i naważanie.</li> </ul>   |
| Klasa D | <ul style="list-style-type: none"> <li>– czyszczenie sprzętu,</li> <li>– postępowanie z komponentami, sprzętem i akcesoriami po czyszczeniu,</li> <li>– montaż pod nawiewem powietrza oczyszczonego przez filtry HEPA oczyszczonych komponentów, sprzętu i akcesoriów przed sterylizacją,</li> <li>– montaż zamkniętego i sterylizowanego SUS za pomocą urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych</li> </ul>   |

8.11. W przypadku produktów sterylnych, których postaci końcowej nie można poddać filtracji jałowiącej, należy zapewnić, że:

- i. całe wyposażenie mające kontakt z produktem i komponentami jest sterylizowane przed użyciem;
- ii. wszystkie surowce lub produkty pośrednie są sterylizowane i dodawane aseptycznie;
- iii. roztwory luzem lub produkty pośrednie są wysterylizowane.

8.12. Rozpakowywanie, montaż i przygotowywanie wysterylizowanego wyposażenia, komponentów i elementów pomocniczych, kontaktujących się bezpośrednio lub pośrednio z produktem powinno być traktowane jak proces aseptyczny i wykonywane w klasie A w otoczeniu klasy B. Montaż linii napełniania i napełnianie sterylnego produktu należy uznawać za proces aseptyczny i przeprowadzać w klasie A w otoczeniu klasy B. W przypadku stosowania izolatora otaczające środowisko powinno być zgodne z pkt 4.20.

8.13. Przygotowanie i napełnianie sterylnych produktów, takich jak maści, kremy, zawiesiny i emulsje, powinno być wykonywane w klasie A w otoczeniu klasy B, w przypadku gdy produkt i komponenty są narażone na oddziaływanie środowiska, a produkt nie jest następnie filtrowany przez filtr sterylizujący ani nie jest sterylizowany końcowo. W przypadku stosowania izolatora lub RABS otaczające środowisko powinno być zgodne z pkt 4.20.

8.14. Połączenia aseptyczne powinny być wykonywane w klasie A w otoczeniu klasy B, chyba że następnie zostaną wysterylizowane w miejscu lub wykonane za pomocą urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych, które minimalizuje potencjalne zanieczyszczenie z bezpośredniego otoczenia. Urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby ograniczyć ryzyko zanieczyszczenia. W przypadku stosowania izolatora otaczające środowisko powinno być zgodne z pkt 4.20. Należy odpowiednio ocenić połączenia aseptyczne i zweryfikować ich skuteczność. Wymagania dotyczące urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych znajdują się w pkt 8.129 i 8.130.

8.15. Manipulacje aseptyczne (w tym nieobejmujące urządzenia do wykonywania aseptycznych połączeń) należy ograniczyć poprzez stosowanie zaprojektowanych rozwiązań inżynierskich, takich jak wyposażenie z możliwością wstępnego montażu i sterylizacji. O ile to możliwe, rurociągi i wyposażenie mające kontakt z produktem powinny być wstępnie zmontowane i poddane sterylizacji w miejscu użycia.

8.16. Powinien istnieć zatwierdzony wykaz dozwolonych i kwalifikowanych interwencji, zarówno rutynowych, jak i korygujących, które mogą wystąpić podczas produkcji (zob. pkt 9.34).

Interwencje powinny być starannie zaprojektowane, aby zapewnić skuteczne zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia środowiska, procesu i produktu. Proces projektowania interwencji powinien obejmować uwzględnienie jakiegokolwiek wpływu na przepływ powietrza oraz krytyczne powierzchnie i produkty. W miarę możliwości należy stosować rozwiązania inżynierskie w celu zminimalizowania działań operatorów podczas interwencji. Technika aseptyczna powinna być przestrzegana przez cały czas, włączając w to odpowiednie stosowanie sterylnych narzędzi do manipulacji. Procedury wymieniające rodzaje interwencji rutynowych i naprawczych oraz sposoby ich przeprowadzania powinny być najpierw oceniane za pomocą zarządzania ryzykiem i podczas APS oraz powinny być aktualizowane. Interwencje niepoddane kwalifikacji powinny być stosowane wyłącznie w wyjątkowych okolicznościach, z należyтым uwzględnieniem ryzyka związanego z interwencją i zatwierdzone przez dział jakości. Szczegóły przeprowadzonej interwencji powinny być przedmiotem oceny ryzyka, rejestrowane i w pełni wyjaśnione zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości wytwórcy. Wszelkie niepoddane kwalifikacji interwencje powinny zostać dokładnie ocenione przez dział jakości i wzięte pod uwagę przy decyzjach o dyspozycji serii.

8.17. Interwencje i przerwy należy rejestrować w zapisach serii. Każde zatrzymanie linii lub interwencja powinny być odpowiednio udokumentowane w zapisach serii w powiązaniu z informacjami o czasie zaistnienia zdarzenia, okresie trwania zdarzenia i zaangażowanymi operatorami (zobacz pkt 9.34).

8.18. Czas trwania każdego aspektu przygotowania i przetwarzania aseptycznego powinien być zminimalizowany i ograniczony do określonego i zwalidowanego maksymalnego czasu, w tym do czasu:

- i. przechowywania wyposażenia, komponentów i pojemników między czyszczeniem, suszeniem i sterylizacją;
- ii. przechowywania wysterylizowanego wyposażenia, komponentów i pojemników przed użyciem oraz podczas napełniania lub montażu;
- iii. utrzymywania się warunków środowiska po odkażeniu wyposażenia takiego jak RABS lub izolator przed użyciem;
- iv. między rozpoczęciem przygotowania produktu a jego sterylizacją lub filtracją przez filtr zatrzymujący drobnoustroje (jeżeli dotyczy), aż do końca procesu napełniania

- aseptycznego (dla każdego produktu powinien istnieć maksymalny dopuszczalny czas uwzględniający jego skład i zalecaną metodę przechowywania);
- v. przechowywania sterylnego produktu przed napełnieniem;
  - vi. aseptycznego przetwarzania;
  - vii. napełniania.

8.19. Operacje aseptyczne (w tym APS) powinny być regularnie obserwowane przez personel posiadający specjalistyczną wiedzę w zakresie aseptycznego przetwarzania, w celu zweryfikowania prawidłowości wykonania operacji, w tym zachowania się operatora w pomieszczeniu czystym, oraz w celu podjęcia odpowiednich działań w przypadku wykrycia niewłaściwych praktyk.

Zakończenie procesu produkcji produktów sterylnych

8.20. Otwarte opakowania bezpośrednie powinny być utrzymywane w warunkach klasy A z odpowiednim otoczeniem dla technologii opisanej w pkt 4.20. Dla częściowo zamkniętych fiolek lub ampułkostrzykawek wymagania określono w pkt 8.126.

8.21. Pojemniki końcowe powinny być zamknięte przy zastosowaniu odpowiednio zwalidowanych metod.

8.22. W przypadku gdy końcowe pojemniki są zamykane przez zgrzewanie, np. worków w technologii Blow-Fill-Seal (BFS), plomb w technologii Form-Fill-Seal (FFS), małych i dużych worków w technologii Small and Large Volume Parental (określanej skrótem SVP & LVP), ampułek szklanych lub plastikowych, należy ocenić, określić, skutecznie kontrolować i monitorować krytyczne parametry i zmienne procesowe, które mają wpływ na integralność zamknięcia. Ampułki szklane, pojemniki stosowane w technologii BFS i pojemniki o małej objętości (nie większej niż 100 ml) zamknięte przez zgrzewanie powinny być poddawane w 100 % testom integralności przy użyciu zwalidowanych metod. W przypadku pojemników o dużej objętości (powyżej 100 ml) zamkniętych przez zgrzewanie dopuszcza się ograniczone pobieranie próbek, jeżeli jest to naukowo uzasadnione i oparte na danych wykazujących spójność istniejącego procesu oraz wysoki poziom kontroli procesu. Kontrola wzrokowa nie jest uważana za akceptowalną metodę badania integralności.

8.23. Próbkę produktów wykorzystujących systemy zamykania inne niż zgrzewanie powinny być pobierane i sprawdzane pod kątem integralności przy użyciu zwalidowanych metod. Częstotliwość badań powinna opierać się na wiedzy i doświadczeniu w zakresie stosowanych

systemów pojemnika i jego zamknięcia. Należy zastosować naukowo uzasadniony plan pobierania próbek. Liczebność próby powinna opierać się na informacjach, takich jak zarządzanie dostawcami, specyfikacje komponentów wchodzących w skład opakowania i wiedza na temat procesu zamykania pojemników.

8.24. Pojemniki zamknięte pod próżnią powinny być badane pod kątem zachowania próżni po odpowiednim wcześniej określonym okresie przed certyfikacją i zwolnieniem oraz w okresie ważności produktu.

8.25. Walidacja integralności zamknięcia pojemnika powinna uwzględniać wszystkie wymagania dotyczące transportu lub przewozu, które mogą mieć negatywny wpływ na integralność pojemnika (np. wpływ dekompresji lub ekstremalnej temperatury).

8.26. W przypadku gdy urządzenia używane do zamykania pojemników mogą generować dużą liczbę cząstek, należy podjąć środki zapobiegające zanieczyszczeniu cząstkami stałymi, takie jak instalacja takiego wyposażenia w fizycznie oddzielnym miejscu i wyposażenie w odpowiedni wyciąg powietrza.

8.27. Kapslowanie pojemników napełnionych aseptycznie może być wykonywane jako proces aseptyczny przy użyciu wysterylizowanych kapsli lub jako proces czysty przeprowadzany na zewnątrz obszaru aseptycznego przetwarzania. W drugim przypadku pojemniki są chronione do momentu opuszczenia obszaru aseptycznego przetwarzania poprzez warunki klasy A, a następnie po dodaniu korka są chronione dopływem powietrza klasy A do momentu zamknięcia kapsla. Środowisko otaczające obszar nawiewu powietrza klasy A powinno spełniać co najmniej wymagania klasy D. W przypadku gdy kapslowanie jest procesem ręcznym, czynności manualne powinny być wykonywane pod dopływem powietrza klasy A (albo w odpowiednio zaprojektowanym izolatorze, albo w klasie A w otoczeniu klasy B).

8.28. W przypadku gdy zamykanie napełnionego aseptycznie sterylne produktu odbywa się jako proces czysty z zastosowaniem ochrony poprzez dopływ powietrza klasy A, pojemniki z brakującymi lub nieprawidłowo umieszczonymi korkami powinny być odrzucone przed zakapslowaniem. Należy wprowadzić odpowiednio skwalifikowane i zautomatyzowane metody wykrywania wysokości położenia korka.

8.29. W przypadku gdy konieczna jest interwencja człowieka na stacji kapslowania, należy zastosować odpowiednie środki technologiczne i organizacyjne, aby zapobiec bezpośredniemu

kontaktowi z pojemnikami i zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia. Korzystne w zapewnieniu wymaganych warunków może być zastosowanie RABS lub izolatora.

8.30. Wszystkie napełnione pojemniki z produktami pozajelitowymi powinny być kontrolowane indywidualnie pod kątem zanieczyszczenia ciałami obcymi i innych wad. Klasyfikacja wad i krytyczność powinna być określana podczas kwalifikacji oraz na podstawie ryzyka i wiedzy historycznej. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, obejmują między innymi drogę podania i potencjalny wpływ wady na pacjenta. Należy klasyfikować różne rodzaje wad i analizować wydajność serii. Należy zbadać serie o nietypowym poziomie wad, w porównaniu z liczbą wad stwierdzanych w rutynowym procesie (na podstawie danych rutynowych i trendów). Należy utworzyć i aktualizować bibliotekę wad, która obejmuje wszystkie znane klasy wad. Biblioteka defektów powinna być wykorzystywana do szkolenia pracowników produkcji i zapewnienia jakości. Wady krytyczne nie powinny ujawniać się podczas żadnego późniejszego pobierania próbek i kontroli dopuszczonych pojemników. Każda wada krytyczna stwierdzona na takim późniejszym etapie powinna spowodować wszczęcie postępowania wyjaśniającego, ponieważ wskazuje na ewentualną nieskuteczność wcześniejszych kontroli.

8.31. Gdy kontrola napełnionych pojemników z produktami jest wykonywana ręcznie, powinna być przeprowadzana w odpowiednich i kontrolowanych warunkach oświetlenia i tła. Wskaźniki kontroli powinny być odpowiednio kontrolowane i kwalifikowane. Operatorzy przeprowadzający badanie wizualne powinni co najmniej raz w roku przechodzić kwalifikację kontroli wizualnej (również podczas noszenia soczewek korekcyjnych, jeśli są one zwykle noszone). Kwalifikacja powinna być przeprowadzana przy użyciu odpowiednich próbek stanowiących zestaw wad z biblioteki wytwórcy z uwzględnieniem najgorszego przypadku (np. czas kontroli, prędkość linii – w przypadku gdy produkt jest przekazywany operatorowi za pomocą systemu przenośników, rozmiar pojemnika, poziom zmęczenia) oraz należy rozważyć badanie wzroku operatora. Należy zminimalizować czynniki wpływające na rozproszenie uwagi operatora oraz wdrożyć częste przerwy w kontroli o odpowiednim czasie trwania.

8.32. W przypadku stosowania zautomatyzowanych metod kontroli produktu proces ten powinien być zwalidowany w celu wykrycia znanych wad produktu, które mogą mieć wpływ na jakość lub bezpieczeństwo produktu. Taka zautomatyzowana metoda kontroli powinna być porównywalna lub skuteczniejsza od metody ręcznej. Sprawność sprzętu należy testować przy

użyciu reprezentatywnych zestawów wad przed uruchomieniem i w regularnych odstępach czasu podczas przetwarzania serii.

8.33. Wyniki kontroli powinny być rejestrowane, a typy i liczby wad poddane analizie trendów. Poziomy odrzutów dla różnych rodzajów wad powinny być również poddane analizie trendów w oparciu o metody statystyczne. W przypadku zaobserwowania niekorzystnego trendu w ramach postępowania wyjaśniającego należy ocenić, jaki ma to wpływ na produkt na rynku.

#### Sterylizacja

8.34. W miarę możliwości produkt końcowy powinien być ostatecznie sterylizowany za pomocą zwalidowanego i kontrolowanego procesu sterylizacji, ponieważ zapewnia to większą pewność uzyskania sterylności niż walidowany i kontrolowany proces filtracji lub przetwarzania aseptycznego. Jeżeli nie jest możliwe poddanie produktu sterylizacji końcowej, należy rozważyć zastosowanie końcowej obróbki cieplnej po przetworzeniu aseptycznym w połączeniu z procesem aseptycznym, aby w większym stopniu zapewnić jałowość produktu.

8.35. Wybór, projekt i lokalizacja sprzętu, cyklu lub programu stosowanego do sterylizacji powinny opierać się na zasadach i danych naukowych, w celu wykazania powtarzalności i niezawodności procesu sterylizacji. Należy określić wszystkie parametry tego procesu, a w przypadkach krytycznych należy je kontrolować, monitorować i rejestrować.

8.36. Wszystkie procesy sterylizacji są zwalidowane. Badania walidacyjne powinny uwzględniać skład produktu, warunki przechowywania i maksymalny odstęp czasu między rozpoczęciem przygotowania produktu lub materiału, który ma być sterylizowany, a jego sterylizacją. Przed wdrożeniem jakiegokolwiek procesu sterylizacji należy zwalidować jego przydatność dla produktu i urządzenia oraz jego skuteczność w konsekwentnym osiągnięciu pożądaných warunków sterylizacji we wszystkich częściach każdego rodzaju załadunku, które mają być poddane obróbce, w szczególności za pomocą pomiarów parametrów fizycznych i, jeżeli ma to zastosowanie, przez BI. W celu skutecznej sterylizacji cały produkt oraz powierzchnie wyposażenia i komponentów powinny podlegać wymaganej obróbce, a proces powinien być zaprojektowany tak, aby zapewnić osiągnięcie tego celu.

8.37. Szczególną uwagę zwraca się na metody sterylizacji nieopisane w obowiązującym wydaniu odpowiedniej farmakopei, a także na sterylizację produktów niebędących prostymi roztworami wodnymi. Gdy jest to możliwe, stosuje się sterylizację termiczną.

8.38. Należy ustalić, zatwierdzić i okresowo walidować schematy załadunku dla wszystkich procesów sterylizacji. Maksymalny i minimalny załadunek należy również uwzględnić jako część ogólnej strategii walidacji.

8.39. Ważność procesu sterylizacji powinna być zweryfikowana i sprawdzana w zaplanowanych odstępach czasu określonych w oparciu o ryzyko. Cykle sterylizacji termicznej powinny być rewalidowane z minimalną częstotliwością co najmniej raz w roku dla schematów załadunków, które są uznane za najgorszy przypadek. Pozostałe schematy załadunku należy walidować z częstotliwością uzasadnioną w CCS.

8.40. Należy ustanowić i przestrzegać rutynowych parametrów operacyjnych dla wszystkich procesów sterylizacji, np. parametrów fizycznych i wzorców załadunku.

8.41. Należy wprowadzić mechanizmy wykrywania cyklu sterylizacji, który nie jest zgodny z zatwierdzonymi parametrami. Należy zbadać każdą nieudaną sterylizację lub sterylizację, która odbiega od zwalidowanego procesu (np. ma dłuższe lub krótsze fazy, takie jak cykl ogrzewania).

8.42. Odpowiednie BI umieszczone w odpowiednich miejscach należy uznać za dodatkową metodę wspierającą walidację procesu sterylizacji. BI należy przechowywać i stosować zgodnie z instrukcjami producenta. W przypadku gdy wskaźniki biologiczne są stosowane do wsparcia walidacji lub monitorowania procesu sterylizacji (np. przy użyciu tlenu etylenu), dla każdego cyklu sterylizacji powinny być badane kontrole dodatnie. W przypadku stosowania BI należy podjąć rygorystyczne środki ostrożności, aby uniknąć przeniesienia zanieczyszczenia mikrobiologicznego na procesy produkcyjne lub inne procesy badawcze. Wyników BI nie należy wykorzystywać oddzielnie, aby pominąć inne krytyczne dla procesu parametry i elementy projektu.

8.43. Ważna jest wiarygodność BI. Dostawcy powinni być kwalifikowani, a warunki transportu i przechowywania powinny być kontrolowane, tak aby jakość wskaźników biologicznych nie została zagrożona. Przed zastosowaniem nowej serii BI należy zweryfikować populację, czystość i tożsamość organizmu wskaźnikowego w serii. W przypadku innych parametrów krytycznych, np. wartość D, wartość Z, zwykle można posługiwać się danymi z certyfikatu serii dostarczonego przez kwalifikowanego dostawcę.

8.44. Należy ustanowić jasne sposoby rozróżniania produktów, sprzętu i komponentów, które nie zostały poddane procesowi sterylizacji, od tych, które przeszły proces sterylizacji.

Wyposażenie takie jak kosze lub tacki używane do transportu produktów, inne elementy wyposażenia lub części powinny być wyraźnie oznakowane (lub śledzone elektronicznie) w zakresie nazwy produktu, numeru serii i informacji, czy zostały poddane sterylizacji. Wskaźniki takie jak taśma autoklawu lub wskaźniki napromieniowania mogą być stosowane, w stosownych przypadkach, w celu ustalenia, czy seria lub części serii, materiał, komponent i sprzęt przeszły przez proces sterylizacji. Wskaźniki te wskazują jednak jedynie, że miało miejsce proces sterylizacji. Nie potwierdzają one jakości produktu ani osiągnięcia wymaganego poziomu pewności w odniesieniu do sterylności.

8.45. Zapisy dotyczące sterylizacji powinny być dostępne dla każdego procesu sterylizacji. Każdy cykl powinien mieć niepowtarzalny identyfikator. Zgodność zapisów należy sprawdzić i zatwierdzić w ramach procedury certyfikacji i zwolnienia serii.

8.46. Tam, gdzie jest to wymagane, materiały, sprzęty, komponenty i elementy pomocnicze powinny być sterylizowane zwalidowanymi metodami odpowiednimi dla danego materiału. Należy zapewnić odpowiednią ochronę po sterylizacji, aby zapobiec ich ponownemu zanieczyszczeniu. Jeżeli wysterylizowane rzeczy nie są używane bezpośrednio po sterylizacji, należy je przechowywać, używając odpowiednio zamkniętych opakowań, i ustalić maksymalny czas przechowywania. W uzasadnionych przypadkach rzeczy, które zostały zapakowane wieloma warstwami sterylnych opakowań, nie muszą być przechowywane w pomieszczeniu czystym, o ile integralność i konfiguracja sterylnego opakowania umożliwia jego łatwe zdezynfekowanie podczas przenoszenia przez operatorów do klasy A (np. poprzez zastosowanie wielu sterylnych worków, które można kolejno usuwać przy każdym przenoszeniu z niższej do wyższej klasy). W przypadku gdy ochronę zapewnia się poprzez przechowywanie w zamykanych opakowaniach, proces pakowania należy przeprowadzić przed sterylizacją.

8.47. W przypadku gdy materiały, sprzęty, komponenty i elementy pomocnicze są sterylizowane w uszczelnionym zamkniętym opakowaniu, a następnie przenoszone do klasy A, należy to zrobić za pomocą odpowiednich zwalidowanych metod (np. śluz powietrznych lub okien przelotowych) i wykonując dezynfekcję zewnętrznych powierzchni opakowania. Należy również rozważyć wykorzystanie systemu (portu) RTP. Należy wykazać, że metody skutecznie kontrolują potencjalne ryzyko zanieczyszczenia obszarów klas A i B oraz, że procedura dezynfekcji skutecznie obniża do dopuszczalnych poziomów wszelkie zanieczyszczenia na opakowaniu wprowadzanym do obszarów klas B i A.

8.48. W przypadku gdy materiały, sprzęty, komponenty i elementy pomocnicze są sterylizowane w zamkniętych opakowaniach lub pojemnikach, opakowanie powinno zostać skwalifikowane w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia cząstkami stałymi, drobnoustrojami, endotoksynami, pirogenami lub substancjami chemicznymi oraz należy ocenić zgodność opakowania z wybraną metodą sterylizacji. Proces zamykania opakowania należy zwalidować. Walidacja powinna uwzględniać integralność sterylnego systemu barier ochronnych, maksymalny okres przechowywania przed sterylizacją oraz maksymalny okres przydatności do użycia przypisany sterylizowanym materiałom. Przed użyciem należy sprawdzić integralność sterylnego systemu barier ochronnych dla każdego sterylizowanego elementu.

8.49. W przypadku materiałów, urządzeń, komponentów i elementów pomocniczych, które nie wchodzi w bezpośredni lub pośredni kontakt z produktem i są niezbędne do przetwarzania aseptycznego, ale nie mogą być sterylizowane, należy wprowadzić skuteczny i zwalidowany proces ich dezynfekcji i transferu. Elementy te, po zdezynfekowaniu, powinny być chronione, aby zapobiec ponownemu zanieczyszczeniu. Elementy te, oraz inne, które stanowią potencjalne źródła zanieczyszczeń, należy włączyć do programu monitorowania środowiska.

#### Sterylizacja termiczna

8.50. Każdy cykl sterylizacji termicznej należy rejestrować w formie elektronicznej lub papierowej, przy użyciu sprzętu zapewniającego odpowiednią dokładność i precyzję. System powinien posiadać zabezpieczenia lub redundancję w oprzyrządowaniu kontrolnym i monitorującym w celu wykrycia cyklu, którego parametry są niezgodne ze zwalidowanymi, tak aby przerwać albo wskazać na awarię takiego cyklu (np. przez zastosowanie zdublowanych albo podwójnych sond podłączonych do niezależnych systemów sterowania i monitorowania).

8.51. Położenie sond do pomiaru temperatury używanych do kontroli lub rejestracji należy określić podczas walidacji, bazując na konstrukcji systemu, aby umożliwić prawidłowe rejestrowanie i przedstawianie warunków rutynowego cyklu. Badania walidacyjne powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby móc wykazać odpowiedniość lokalizacji sond kontrolnych i rejestrujących systemu oraz powinny obejmować weryfikację funkcjonalności i lokalizacji tych sond za pomocą niezależnej sondy monitorującej umieszczonej podczas walidacji w tym samym miejscu.

8.52. Cały załadunek sterylizatora powinien osiągnąć wymaganą temperaturę przed rozpoczęciem pomiaru czasu sterylizacji. W przypadku cykli sterylizacji kontrolowanych za

pomocą sondy referencyjnej umieszczonej w sterylizowanym załadunku należy zwrócić szczególną uwagę na zapewnienie, aby temperatura sondy we wsadzie była kontrolowana w określonym zakresie temperatur przed rozpoczęciem cyklu sterylizacji.

8.53. Po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacji termicznej należy podjąć środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wtórnemu wysterylizowanego załadunku podczas chłodzenia. Każdy płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia wchodzący w kontakt z produktem lub sterylizowanym materiałem powinien być wysterylizowany.

8.54. W przypadkach, w których właściwy organ zatwierdził zwalnianie parametryczne, w cyklu życia produktu należy zastosować niezawodny system sterylizacji podczas walidacji i rutynowego monitorowania procesu produkcyjnego. System ten powinien być okresowo poddawany przeglądowi. Dalsze wytyczne dotyczące zwalniania parametrycznego przedstawiono w Aneksie 17 niniejszego załącznika.

#### Sterylizacja wilgotnym ciepłem

8.55. Sterylizację wilgotnym ciepłem można wykonywać przy użyciu pary wodnej (bezpośredni lub pośredni kontakt), jak również stosując inne czynniki sterylizujące, takie jak systemy wody przegrzanej (cykle kaskadowe lub zanurzeniowe). Systemy wody przegrzanej mogą być stosowane do sterylizacji pojemników, np. typu BFS, toreb plastikowych, z uwagi na możliwość ich uszkodzenia podczas sterylizacji innymi metodami.

8.56. Elementy przeznaczone do sterylizacji inne niż produkty znajdujące się w szczelnie zamkniętych pojemnikach powinny być suche i pakowane w system barier ochronnych, który umożliwia usuwanie powietrza i penetrację pary oraz zapobiega ponownemu zanieczyszczeniu po sterylizacji. Wszystkie przedmioty stanowiące załadunek powinny być suche po wyjęciu ze sterylizatora. Suchość załadunku powinna być potwierdzona przez kontrolę wzrokową w ramach akceptacji procesu sterylizacji.

8.57. W przypadku cykli sterylizacji materiałów porowatych w czasie procesu sterylizacji należy monitorować i rejestrować czas, temperaturę i ciśnienie. Każdy wysterylizowany element wsadu powinien być sprawdzany pod kątem uszkodzenia, integralności materiału opakowaniowego i wilgotności po wyjęciu z autoklawu. Każdy element wsadu uznany za nieodpowiedni po sprawdzeniu powinien zostać usunięty z obszaru produkcyjnego; fakt niespełnienia kryteriów akceptacji dla załadunku po sterylizacji powinien być przedmiotem postępowania wyjaśniającego.

8.58. W przypadku autoklawów, które mogą wykonywać cykle sterylizacji z próżnią wstępną, temperatura powinna być rejestrowana w odpływie komory przez cały okres sterylizacji. W stosownych przypadkach można również stosować sondy we wsadzie, ale system kontrolny powinien pozostać zgodny z walidacją załadunku. W przypadku układów parowych temperatura powinna być rejestrowana w odpowiednich miejscach odpływu kondensatu przez cały okres sterylizacji.

8.59. Walidacja cykli sterylizacji materiałów porowatych powinna obejmować obliczenie czasu równowagi, czasu ekspozycji, korelacji ciśnienia i temperatury oraz różnicę między temperaturą minimalną i maksymalną podczas ekspozycji. Walidacja cykli płynów powinna obejmować temperaturę, czas lub współczynnik  $F_0$ . Krytyczne parametry procesu powinny mieć określone limity z ustalonym zakresem tolerancji, które należy potwierdzić w ramach walidacji procesu sterylizacji i w ramach akceptacji rutynowych cykli sterylizacji.

8.60. Test szczelności sterylizatora należy przeprowadzać okresowo (zwykle co tydzień), gdy faza próżni jest częścią cyklu lub gdy po sterylizacji system powraca do ciśnienia niższego niż w środowisku otaczającym sterylizator.

8.61. W przypadku gdy proces sterylizacji obejmuje oczyszczanie powietrzem (np. załadunki składające się z materiałów porowatych, komora liofilizatora) należy mieć pewność co do usunięcia powietrza ze sterylizatora przed i w trakcie sterylizacji. W przypadku autoklawów należy zastosować test usuwania powietrza (zwykle wykonywany codziennie) lub system wykrywania powietrza. Wsady, które mają być sterylizowane, powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby wspomóc procesy skutecznego usuwania powietrza i swobodnego odprowadzania wilgoci, aby zapobiec gromadzeniu się kondensatu.

8.62. Przez odpowiednie projektowanie i kontrolę cyklu sterylizacyjnego (np. ustawienie właściwego ciśnienia, szybkości ogrzewania i chłodzenia oraz schematów załadunku) należy zapobiegać zniekształceniom i uszkodzeniom pojemników, poddawanych sterylizacji końcowej, takich jak pojemniki produkowane w technologii BFS lub FFS.

8.63. W przypadku gdy do sterylizacji stosuje się systemy sterylizacji parowej w miejscu (np. do stałych rurociągów, zbiorników i komór liofilizatorów), system powinien być odpowiednio zaprojektowany i zwalidowany w celu zapewnienia, że wszystkie części systemu są poddawane wymaganej obróbce. Podczas rutynowego użytkowania system powinien być monitorowany w odpowiednich miejscach pod kątem temperatury, ciśnienia i czasu, aby zapewnić skuteczną i powtarzalną sterylizację wszystkich obszarów. Podczas wstępnej i rutynowej walidacji należy

wykazać, że lokalizacje te są reprezentatywne i skorelowane z lokalizacjami najwolniej nagrzewającymi się. Po wysterylizowaniu systemu za pomocą pary wodnej powinien on pozostać integralny i, jeżeli tego wymagają operacje, przed użyciem być utrzymywany w nadciśnieniu lub wyposażony w sterylizujący filtr oddechowy.

8.64. W cyklach sterylizacji płynów, w których jako nośnik ciepła jest wykorzystywana przegrzana woda, podgrzewana woda powinna stale docierać do wszystkich wymaganych punktów kontaktowych. Wstępne badania kwalifikacyjne powinny obejmować mapowanie temperatury całego załadunku. Należy przeprowadzać rutynowe kontrole sprzętu, aby upewnić się, że dysze (w przypadku gdy wprowadzana jest woda) nie są zablokowane, a odpływy pozostają wolne od zanieczyszczeń.

8.65. Walidacja sterylizacji wsadów płynów w autoklawie z przegrzaną wodą powinna obejmować mapowanie temperatury całego wsadu oraz badania penetracji ciepła i odtwarzalności. Wszystkie części wsadu powinny równomiernie nagrzewać się i osiągnąć wymaganą temperaturę przez określony czas. Sondy do rutynowego monitorowania temperatury powinny być skorelowane z lokalizacjami zidentyfikowanymi jako najgorszy przypadek podczas kwalifikacji.

#### Sterylicacja suchym ciepłem

8.66. W sterylizacji produktu lub materiału suchym ciepłem są wykorzystywane wysokie temperatury powietrza lub gazu. Sterylicacja suchym ciepłem jest szczególnie przydatna w usuwaniu trudnych do usunięcia, termicznie odpornych zanieczyszczeń, endotoksyn i pirogenów. Jest często stosowana w przygotowaniu komponentów do napełniania aseptycznego. Czas sterylizacji i temperatura, na które wystawiony jest produkt, komponenty lub wyposażenie, powinny zapewniać odpowiedni i powtarzalny poziom śmiertelności lub inaktywacji endotoksyn i pirogenów w rutynowych cyklach sterylizacji w ramach ustalonych limitów. Proces ten może być realizowany w piecu lub w procesie ciągłym z wykorzystaniem tunelu depirogenizacyjnego, np. w celu sterylizacji i depirogenizacji szklanych pojemników.

8.67. Tunele do sterylizacji i depirogenizacji suchym ciepłem powinny być skonfigurowane w sposób zapewniający, że przepływ powietrza chroni integralność i wydajność strefy sterylizacji klasy A poprzez utrzymanie odpowiednich różnic ciśnień i właściwego kierunku przepływu powietrza przez tunel. Należy ocenić profile różnic ciśnienia powietrza oraz wpływ wszelkich zmian przepływu powietrza, aby zapewnić utrzymanie prawidłowego profilu ogrzewania. Powietrze dostarczane do tunelu powinno przechodzić co najmniej przez filtr

HEPA. Należy przeprowadzać badania okresowe (co najmniej dwa razy w roku) w celu wykazania integralności filtra HEPA powietrza. Części tunelu, które stykają się ze sterylizowanymi komponentami, powinny być odpowiednio wysterylizowane lub zdezynfekowane. Krytyczne parametry procesu, które powinny być brane pod uwagę podczas walidacji lub prowadzenia rutynowego procesu, obejmują w szczególności:

- i. prędkość pasa lub czas przebywania w strefie sterylizacji;
- ii. temperaturę (minimalną i maksymalną);
- iii. przenikanie (penetrację) ciepła przez materiał lub produkt;
- iv. dystrybucję ciepła i jednorodność temperatury;
- v. przepływy powietrza określone przez profile różnicy ciśnień powietrza skorelowane z rozkładem ciepła i penetracją ciepła.

8.68. W przypadku stosowania procesu termicznego jako części procesu depirogenizacji w odniesieniu do jakichkolwiek urządzeń lub materiałów kontaktujących się z komponentami lub produktami, dla każdego komponentu lub produktu kontaktującego się z wyposażeniem lub materiałem należy przeprowadzić badania walidacyjne w celu wykazania, że proces ten zapewnia odpowiednią wartość  $F_h$  i powoduje co najmniej redukcję poziomu endotoksyn o  $3 \log_{10}$ . Gdy zostanie to osiągnięte, nie ma dodatkowego wymogu wykazania skuteczności sterylizacji.

8.69. Pojemniki obciążone endotoksyną powinny być używane podczas walidacji i starannie zarządzane z zachowaniem pełnej zgodności i rozliczenia. Pojemniki powinny być reprezentatywne dla materiałów rutynowo stosowanych, z uwzględnieniem składu materiałów opakowaniowych, porowatości, wymiarów i nominalnej objętości. Należy ilościowo określić skuteczność odzysku oraz ilościowo oznaczyć poziom endotoksyn.

8.70. Piece do sterylizacji suchym ciepłem są zwykle stosowane do sterylizacji lub depirogenizacji opakowań bezpośrednich, składników lub materiałów opakowaniowych, materiałów wyjściowych lub substancji czynnych, ale mogą być stosowane w innych procesach. Powinny być utrzymywane w nadciśnieniu w stosunku do obszarów czystych o niższej klasie czystości powietrza w całym procesie sterylizacji i po sterylizacji, chyba że zachowana jest integralność opakowania. Całe powietrze wchodzące do pieca powinno przechodzić przez filtr HEPA. Krytyczne parametry procesu, które powinny być brane pod uwagę przy kwalifikowaniu lub w rutynowym procesie, obejmują w szczególności:

- i. temperaturę;

- ii. czas ekspozycji;
- iii. ciśnienie w komorze (w celu utrzymania nadciśnienia);
- iv. prędkość powietrza;
- v. jakość powietrza w piecu;
- vi. penetrację ciepła przez sterylizowany materiał (miejsca wolno nagrzewające się);
- vii. dystrybucję ciepła, jednorodność temperatury;
- viii. konfigurację wsadów, które mają być sterylizowane lub pozbawiane w procesie pirogenów, w tym wsady minimalne i maksymalne.

#### Sterylizacja przez promieniowanie (sterylizacja radiacyjna)

8.71. Sterylizacja radiacyjna stosowana jest głównie do sterylizacji materiałów i produktów wrażliwych na ciepło. Napromieniowanie ultrafioletowe nie jest akceptowalną metodą sterylizacji. Wytyczne dotyczące sterylizacji promieniowania jonizującego znajdują się w Aneksie 12 niniejszego załącznika.

8.72. Procedury walidacji procesu sterylizacji radiacyjnej powinny zapewniać, że zbadano wpływ zmiennej gęstości załadunku (produktu i opakowań) na skuteczność tego procesu.

#### Sterylizacja tlenkiem etylenu

8.73. Sterylizację tlenkiem etylenu należy wykonywać tylko wtedy, gdy żadna inna metoda nie jest możliwa do zastosowania. Walidacja sterylizacji musi wykazać brak szkodliwego wpływu takiego procesu na produkt oraz, że warunki i czas odgazowania zapewnią zmniejszenie pozostałości tlenku etylenu (EO) i produktów reakcji tlenku etylenu do określonych limitów, dopuszczalnych dla danego produktu lub materiału.

8.74. Bezpośredni kontakt gazu i komórek drobnoustrojów jest niezbędny podczas procesu sterylizacji. Należy podjąć środki ostrożności w celu uniknięcia obecności drobnoustrojów zamkniętych w materiale, takim jak kryształy lub suszone białko. Właściwości, porowatość i liczba materiałów opakowaniowych mogą znacząco wpłynąć na skuteczność procesu sterylizacji.

8.75. Przed ekspozycją na działanie gazu materiały i produkty należy doprowadzić do stanu równowagi w zakresie wilgotności i temperatury wymaganej w procesie sterylizacji. W przypadku gdy para jest używana do kondycjonowania załadunku przed sterylizacją, powinna ona być odpowiedniej jakości. Należy określić i zoptymalizować czas potrzebny do

zrównoważenia wilgotności i temperatury wsadu, biorąc pod uwagę konieczność zminimalizowania czasu przed sterylizacją.

8.76. Każdy cykl sterylizacji jest monitorowany za pomocą odpowiednich BI i przy użyciu odpowiedniej liczby BI rozmieszczonych w załadunku w określonych miejscach wyznaczonych podczas walidacji jako najgorszy przypadek.

8.77. Krytyczne parametry procesu, które powinny być brane pod uwagę jako część walidacji procesu sterylizacji i rutynowego monitorowania, obejmują w szczególności:

- i. stężenie gazu – tlenu etylenu (EO);
- ii. ciśnienie;
- iii. ilość zużytego gazu EO;
- iv. wilgotność względną;
- v. temperaturę;
- vi. czas ekspozycji.

8.78. Po sterylizacji załadunek należy napowietrzyć, aby gaz EO lub jego produkty reakcji mogły ulec desorpcji z zapakowanego produktu do poziomu dopuszczalnych limitów. Napowietrzanie może odbywać się w komorze sterylizatora w oddzielnej komorze napowietrzania lub w pomieszczeniu napowietrzania. Faza napowietrzania powinna być zwalidowana jako część ogólnej walidacji procesu sterylizacji EO.

Filtracja sterylizująca produktów, które nie mogą być sterylizowane w pojemnikach końcowych

8.79. Jeżeli produkt nie może być sterylizowany w końcowym pojemniku, roztwory lub ciecze powinny być sterylizowane poprzez filtrację przez sterylny filtr sterylizujący (o nominalnym rozmiarze porów nieprzekraczającym 0,22 µm, odpowiednio zwalidowany w celu uzyskania sterylnego filtratu), a następnie aseptycznie przeniesiony do uprzednio wysterylizowanego pojemnika. Zastosowany filtr powinien być kompatybilny z produktem i zgodny z opisem zawartym w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zob. pkt 8.135).

8.80. Odpowiednie filtry wstępne redukujące bioburden lub filtry do sterylizacji mogą być stosowane w wielu punktach procesu produkcyjnego w celu zapewnienia niskiego i kontrolowanego bioburden cieczy przed końcowym filtrem sterylizującym. Ze względu na potencjalne dodatkowe ryzyko związane z procesem filtracji sterylizującej, w porównaniu

z innymi procesami sterylizacji, w części ogólnej CCS należy uwzględnić dodatkową filtrację przez sterylny filtr sterylizujący jak najbliżej punktu napełniania.

8.81. Wybór składowych systemu filtracji oraz ich wzajemne połączenie i rozmieszczenie w obrębie systemu filtracji, w tym filtrów wstępnych, powinno opierać się na krytycznych cechach jakości produktu, a wybór ten powinien być uzasadniony i udokumentowany. System filtracji powinien minimalizować powstawanie włókien i cząstek, nie generować niedopuszczalnych poziomów zanieczyszczeń ani nie przyczyniać się do ich powstawania oraz nie powinien posiadać właściwości, które w inny sposób zmieniają jakość i skuteczność produktu. Podobnie właściwości filtra powinny być kompatybilne z filtrowanym płynem. Filtr nie powinien mieć negatywnego wpływu na produkt, który ma być filtrowany. Należy ocenić adsorpcję składników produktu oraz wymywanie składników filtra (zob. pkt 8.135).

8.82. System filtracji powinien być zaprojektowany w taki sposób, aby:

- i. umożliwić działanie w ramach zatwierdzonych parametrów procesu;
- ii. utrzymać sterylność filtratu;
- iii. zminimalizować liczbę połączeń aseptycznych wymaganych między końcowym stopniem sterylizacji a napełnianiem produktu;
- iv. w razie potrzeby umożliwić przeprowadzenie procedur czyszczenia;
- v. przeprowadzenie procedur sterylizacji, w tym sterylizacji w miejscu;
- vi. badanie integralności końcowego filtra sterylizującego o nominalnym rozmiarze porów nieprzekraczającym 0,22  $\mu\text{m}$  w miejscu, najlepiej jako system zamknięty, zarówno przed jak i po filtracji (metody testowania integralności w miejscu powinny być tak dobrane, aby uniknąć negatywnego wpływu na jakość produktu).

8.83. Filtracja sterylizująca płynów powinna być zwalidowana zgodnie z wymaganiami zawartymi w obowiązującym wydaniu odpowiedniej farmakopei. W walidacji dopuszczalne jest grupowanie produktów w oparciu o ich moc i rodzaj, ale filtracja powinna być przeprowadzana w warunkach najgorszego przypadku. Należy uzasadnić i udokumentować pogrupowanie produktów.

8.84. Podczas walidacji filtra, tam gdzie to możliwe, produkt, który ma być filtrowany, powinien być stosowany do badania retencji bakterii na filtrze sterylizującym. W przypadku gdy produkt, który ma być filtrowany, nie nadaje się do stosowania w badaniach retencji bakterii, należy uzasadnić zastosowanie w teście odpowiedniego produktu zastępczego. Należy uzasadnić wybór drobnoustrojów do zastosowania w teście retencji bakterii na filtrze.

8.85. Parametry filtracji, które należy ustalić i rozważyć podczas walidacji, powinny obejmować w szczególności:

- i. płyn zwilżający używany do badania integralności filtra:
  - powinien być wybrany na podstawie zaleceń producenta filtra lub płynu, który ma być filtrowany, i powinien mieć określoną odpowiednią specyfikację dla wartości uzyskiwanych w teście integralności,
  - w przypadku gdy jest inny niż produkt i służy do płukania lub testowania filtra „in situ” (w miejscu zainstalowania), należy podjąć odpowiednie działania w celu uniknięcia jakiegokolwiek szkodliwego wpływu na jakość produktu;
- ii. warunki procesu filtracji, takie jak:
  - czas prefiltracji płynu i wpływ na bioburden,
  - kondycjonowanie filtra, w razie potrzeby, z płynem,
  - maksymalny czas filtracji i całkowity czas kontaktu płynu z filtrem,
  - maksymalne ciśnienie robocze,
  - natężenie (szybkość) przepływu,
  - maksymalna objętość filtracji,
  - temperatura,
  - czas potrzebny do przefiltrowania znanej objętości roztworu luzem oraz różnica ciśnień, jaką należy stosować na filtrze.

8.86. Należy wdrożyć rutynowe kontrole procesu w celu zapewnienia zgodności z zatwierdzonymi parametrami filtracji. Wyniki krytycznych parametrów procesu, w tym między innymi minimalny czas potrzebny do przefiltrowania znanej objętości roztworu luzem i różnica ciśnień na filtrze powinny być zawarte w zapisie serii. Należy udokumentować i wyjaśnić wszelkie znaczące różnice w stosunku do parametrów krytycznych stwierdzone podczas produkcji.

8.87. Należy sprawdzić integralność wysterylizowanego zestawu filtra przez badanie integralności w celu wykrycia uszkodzeń i utraty integralności spowodowanych przygotowaniem filtra przed użyciem. Test integralności po sterylizacji przed użyciem jest zwany dalej „PUPSIT”. Filtr sterylizujący, który jest używany do sterylizacji płynu, powinien zostać poddany nieniszczącemu testowi integralności po użyciu przed usunięciem filtra z jego obudowy. Proces badania integralności powinien być zwalidowany, a wyniki badań powinny korelować ze zdolnością zatrzymywania drobnoustrojów na filtrze, ustaloną podczas walidacji.

Przykładowe stosowane metody testowania integralności to test bąbelkowy (zwany „bubble point”), przepływ dyfuzyjny, wprowadzenie wody, test utrzymywania ciśnienia. PUPSIT może nie zawsze być możliwy do wykonania po sterylizacji ze względu na ograniczenia procesowe (np. filtrowanie bardzo małych objętości roztworu). W takich przypadkach można zastosować podejście alternatywne, pod warunkiem przeprowadzenia dokładnej oceny ryzyka i osiągnięcia zgodności poprzez wdrożenie odpowiednich środków kontroli w celu zmniejszenia ryzyka związanego z nieintegralnym systemem filtracji. Zagadnienia, które należy rozważyć w takiej ocenie ryzyka, powinny obejmować w szczególności:

- i. dogłębną znajomość i kontrolę procesu sterylizacji filtra w celu zminimalizowania możliwości uszkodzenia filtra;
- ii. dogłębną wiedzę o łańcuchu dostaw i jego kontroli obejmującej obiekty, w których prowadzona jest sterylizacja na zlecenie, określone procedury transportowe, opakowanie wysterylizowanego filtra, aby zapobiec uszkodzeniu filtra podczas transportu i przechowywania;
- iii. dogłębną wiedzę o procesie konkretnego typu produktu i obciążenia cząstkami stałymi, w tym wiedzę na temat tego, czy istnieje jakiegokolwiek ryzyko wpływu procesu na wartości integralności filtra, takie jak możliwość zmiany wartości badania integralności, a tym samym uniemożliwienie wykrycia niezintegrowanego filtra podczas badania integralności filtra po użyciu, oraz wiedzę dotyczącą filtracji wstępnej i etapów przetwarzania przed końcowym filtrem sterylizującym, prowadzących do usunięcia obciążenia cząstkami i oczyszczenia produktu przed filtracją sterylizującą.

8.88. Integralność filtrów krytycznych do filtracji gazów oraz filtrów oddechowych (odpowietrzających), które mają bezpośredni wpływ na sterylność produktu, powinna być zweryfikowana przez badanie po użyciu z filtrem zamontowanym w zestawie lub w obudowie.

8.89. Integralność niekrytycznych filtrów odpowietrzających lub filtrów do filtracji gazów powinna być potwierdzana i rejestrowana w odpowiednich odstępach czasu. Tam, gdzie filtry gazu są stosowane przez dłuższy czas, testy integralności należy przeprowadzić podczas instalacji i przed wymianą filtra. Maksymalny czas stosowania powinien być określony i monitorowany w oparciu o ryzyko (np. biorąc pod uwagę maksymalną liczbę zastosowań i dozwolonych cykli obróbki cieplnej lub sterylizacji, stosownie do przypadku).

8.90. W przypadku filtracji gazów należy unikać niezamierzonego zwilżenia lub zamoczenia filtra lub urządzenia filtrującego.

8.91. W przypadku gdy proces filtracji sterylizującej został zwalidowany z zastosowaniem systemu składającego się z wielu filtrów w celu osiągnięcia jałowości danego płynu, system filtracji uznaje się za pojedynczą jednostkę sterylizującą, a wszystkie filtry w systemie powinny pomyślnie przejść badanie integralności po użyciu.

8.92. W przypadku stosowania nadmiarowego systemu filtracji (gdzie drugi dodatkowy filtr sterylizujący jest obecny jako zapasowy, ale proces sterylizacji jest walidowany jako wymagający tylko jednego filtra) należy przeprowadzić badanie integralności po użyciu głównego filtra sterylizującego, a jeżeli okaże się, że jest integralny, nie jest konieczne badanie integralności po użyciu filtra nadmiarowego. W przypadku niepowodzenia badania integralności po użyciu głównego filtra sterylizującego należy przeprowadzić takie badania dla filtra dodatkowego, wraz z oceną ryzyka i postępowaniem wyjaśniającym, w celu ustalenia przyczyny pierwotnej negatywnego wyniku testu integralności filtra głównego.

8.93. Próbkę do badania bioburdeny należy pobrać z produktu luzem i bezpośrednio przed końcową filtracją sterylizującą. W przypadku użycia nadmiarowego systemu filtracji należy je pobrać w miejscu przed pierwszym filtrem. Systemy pobierania próbek powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby nie wprowadzać zanieczyszczeń.

8.94. Filtry sterylizujące do płynów należy usunąć i nie należy stosować ponownie po wytworzeniu pojedynczej serii, a ten sam filtr nie powinien być stosowany nieprzerwanie przez więcej niż jeden dzień roboczy, chyba że takie zastosowanie zostało zwalidowane.

8.95. W przypadku gdy kampanijne wytwarzanie produktu zostało odpowiednio uzasadnione w CCS i zwalidowane, użytkownik filtra powinien:

- i. ocenić i udokumentować zagrożenia ryzyka związane z czasem użytkowania filtra w procesie filtracji sterylizującej danego płynu;
- ii. przeprowadzić i udokumentować skuteczne badania walidacyjne i kwalifikacyjne, aby wykazać, że czas użytkowania filtra w danym procesie filtracji sterylizującej i dla danego płynu nie wpływa negatywnie na działanie (nie pogarsza wydajności) filtra sterylizującego lub na jakość filtratu;
- iii. udokumentować maksymalny zwalidowany czas użytkowania filtra i zastosować kontrole, aby upewnić się, że filtry nie są używane dłużej niż przez zatwierdzony maksymalny czas; należy przechowywać zapisy tych kontroli;

- iv. wdrożyć kontrole, aby upewnić się, że filtry zanieczyszczone pozostałościami płynu lub środka czyszczącego lub uznane za wadliwe w jakikolwiek inny sposób zostaną wycofane z użytku.

#### Technologia Formowania – Napełniania – Zatapiania (FFS)

8.96. Warunki dotyczące urządzeń pracujących w technologii FFS używanych do wytwarzania produktów sterylizowanych końcowo powinny być zgodne z wymaganiami środowiskowymi określonymi w pkt 8.3 i 8.4. Warunki dotyczące FFS używanych w produkcji aseptycznej powinny być zgodne z wymaganiami środowiskowymi określonymi w pkt 8.10.

8.97. Zanieczyszczenie folii opakowaniowych wykorzystywanych w procesie FFS powinno być zminimalizowane przez odpowiednie kontrole podczas produkcji, dostarczania i obróbki komponentów. Ze względu na krytyczność folii opakowaniowych należy wdrożyć procedury w celu zapewnienia, aby dostarczane folie spełniały określone specyfikacje i były odpowiedniej jakości, w tym w zakresie grubości i wytrzymałości materiału, zanieczyszczenia mikrobiologicznego i cząstek stałych, integralności i grafiki, stosownie do przypadku. Częstotliwość pobierania próbek, bioburden i, w stosownych przypadkach, poziom endotoksyny lub pirogenów folii opakowaniowych i powiązanych składników powinny być określone i kontrolowane w ramach PQS i uwzględnione w CCS.

8.98. Szczególną uwagę należy zwrócić na zrozumienie i ocenę działania urządzeń, w tym na procesy konfiguracji, napełniania, uszczelniania i cięcia, tak aby krytyczne parametry procesu były zrozumiałe oraz walidowane, kontrolowane i monitorowane w odpowiedni sposób.

8.99. Wszelkie gazy mające kontakt z produktem, np. stosowane do rozdmuchu pojemnika lub jako atmosfera nad produktem, powinny być odpowiednio filtrowane, jak najbliżej punktu użytkowania. Jakość stosowanych gazów oraz skuteczność systemów ich filtracji powinna być okresowo oceniana zgodnie z pkt 6.18 i 6.19.

8.100. Kontrole zidentyfikowane podczas kwalifikacji FFS powinny być zgodne z CCS. Zagadnienia, które należy rozważyć, powinny obejmować w szczególności:

- i. określenie granic strefy krytycznej;
- ii. kontrolę i monitorowanie środowiska, zarówno urządzenia, jak i otoczenia, w którym jest umieszczone;
- iii. wymagania dotyczące odzieży personelu;

- iv. w stosownych przypadkach testowanie integralności linii napełniania produktów i systemów filtracji;
- v. czas trwania napełniania serii lub kampanii;
- vi. kontrolę folii opakowaniowych, w tym wszelkie wymagania dotyczące dekontaminacji lub sterylizacji folii;
- vii. czyszczenie w miejscu i sterylizacja w miejscu sprzętu, tam gdzie to konieczne;
- viii. w stosownych przypadkach obsługę urządzeń, ustawienia i zarządzanie alarmami.

8.101. Krytyczne parametry procesu FFS powinny być określone podczas kwalifikacji urządzeń i obejmować w szczególności:

- i. ustawienia w celu uzyskania jednolitych wymiarów opakowania i cięcia zgodnie z zatwierdzonymi parametrami;
- ii. w stosownych przypadkach ustawienia, konserwację urządzenia i monitorowanie zwalidowanych temperatur formowania (w tym wstępnego ogrzewania i chłodzenia), czasy formowania i ciśnienia;
- iii. w stosownych przypadkach ustawienia, konserwację i monitorowanie zwalidowanych temperatur zgrzewania opakowań, równomierności temperatury zgrzewania w całym zgrzewie, czasy zgrzewania i ciśnień;
- iv. temperaturę otoczenia i produktu;
- v. badanie specyficzne dla serii dotyczące wytrzymałości jednorodności uszczelnienia opakowania;
- vi. ustawienie prawidłowej objętości, prędkości i jednolitości napełniania;
- vii. ustawienia dodatkowego drukowania (oznakowania serii), tłoczenia lub wytłaczania tak, aby zapewnić, że integralność jednostki nie zostanie naruszona;
- viii. metody i parametry badania integralności napełnionych pojemników (zob. pkt 8.22).

8.102. Podczas produkcji należy stosować odpowiednie procedury sprawdzania, monitorowania i rejestrowania krytycznych parametrów procesu FFS oraz dotyczące działania sprzętu.

8.103. Procedury operacyjne powinny opisywać, w jaki sposób wykrywa się i usuwa nieprawidłowości związane z formowaniem i zamykaniem. Należy rejestrować i wyjaśnić kwestie odrzuconych jednostek produktu lub nieprawidłowości dotyczące zgrzewania pojemników.

8.104. Należy ustanowić odpowiednie procedury konserwacji na podstawie ryzyka, obejmujące plany konserwacji i kontroli narzędzi o kluczowym znaczeniu dla skuteczności zamykania jednostek. Wszelkie zidentyfikowane kwestie wskazujące na potencjalne zagrożenie dla jakości produktu należy udokumentować i zbadać.

#### Technologia Rozdmuchiwania – Napelniania – Zatapiania (BFS)

8.105. Urządzenia typu BFS wykorzystywane do wytwarzania produktów, które są końcowo sterylizowane, powinny być instalowane co najmniej w środowisku klasy D. Warunki w punkcie napełnienia powinny być zgodne z wymogami środowiskowymi określonymi w pkt 8.3 i 8.4.

8.106. BFS stosowany do wytwarzania aseptycznego:

- i. w przypadku urządzeń typu wahadłowego stosowanych do napełniania aseptycznego parison jest otwarty na otaczające go środowisko i dlatego obszary, w których odbywa się jego wytłaczanie, formowanie metodą rozdmuchu i zamykanie, powinny spełniać w strefach krytycznych warunki klasy A. Środowisko napełniania powinno być zaprojektowane i utrzymywane w taki sposób, aby spełniało warunki klasy A dla cząstek żywnościowych i całkowitych limitów cząstek zarówno w stanie spoczynku, jak i w działaniu;
- ii. w przypadku urządzeń typu obrotowego stosowanych do napełniania aseptycznego parison po uformowaniu jest zazwyczaj zamknięty względem otaczającego go środowiska. Środowisko napełniania w parison powinno być zaprojektowane i utrzymywane w taki sposób, aby spełniało warunki klasy A dla cząstek żywnościowych i całkowitych limitów cząstek zarówno w stanie spoczynku, jak i w działaniu;
- iii. sprzęt powinien być zainstalowany co najmniej w środowisku klasy C, pod warunkiem że używana jest odzież jak dla klasy A w otoczeniu B. Monitorowanie mikrobiologiczne operatorów noszących odzież jak dla klasy A/B w obszarze klasy C powinno być prowadzone zgodnie z zasadami zarządzania ryzykiem, a stosowane limity i częstotliwości monitorowania powinny uwzględniać czynności wykonywane przez tych operatorów.

8.107. Ze względu na generowanie cząstek w wyniku wytłaczania i cięcia polimerów podczas pracy oraz restrykcyjne rozmiary krytycznych stref napełniania urządzeń BFS nie jest wymagane monitorowanie całkowitej liczby cząstek dla urządzeń BFS. Jednakże dane dla tego parametru powinny być dostępne w celu wykazania zapewnienia przez konstrukcję urządzenia,

że środowisko stref krytycznych w procesie napełniania spełnia warunki klasy A w trakcie pracy.

8.108. Prowadzenie monitorowania środowiska podczas procesów BFS powinno być oparte na analizie ryzyka i zaprojektowane zgodnie z wymaganiami zawartymi w pkt 9.1–9.49. Podczas pracy należy prowadzić monitoring przez cały czas trwania krytycznych etapów procesu, w tym podczas montażu sprzętu. W przypadku urządzeń BFS typu obrotowego uznaje się, że monitorowanie krytycznej strefy napełniania może nie być możliwe.

8.109. W programie kontroli i monitorowania środowiska należy uwzględnić części ruchome i złożone ścieżki przepływu powietrza generowane przez proces BFS oraz wpływ wysokiej mocy cieplnej procesu (np. przez przeprowadzenie badań wizualizacji przepływu powietrza lub innych równoważnych badań). Programy monitorowania środowiska powinny również uwzględniać takie czynniki, jak konfiguracja i integralność filtra powietrza, integralność systemów chłodzenia (zob. pkt 6.21), projektowanie i kwalifikacja urządzeń.

8.110. Powietrze lub inne gazy, które wchodzi w kontakt z krytycznymi powierzchniami pojemnika podczas wytłaczania, formowania lub zamykania formowanego pojemnika, powinny być poddane odpowiedniej filtracji. Jakość stosowanego gazu oraz skuteczność systemów jego filtracji powinny być okresowo sprawdzane zgodnie z pkt 6.18 i 6.19.

8.111. Należy zapobiegać zanieczyszczeniom cząstkami stałymi i mikrobiologicznym granulatu polimeru poprzez odpowiednie projektowanie, kontrolę i konserwację systemów przechowywania, pobierania próbek i dystrybucji granulatu polimeru.

8.112. Zdolność do zapewnienia sterylności formowanego pojemnika przez system wytłaczania powinna być wyjaśniona i zwalidowana. Częstotliwość pobierania próbek, bioburden i, w stosownych przypadkach, poziomy endotoksyn lub pirogenów surowego polimeru powinny być określone i kontrolowane w ramach PQS i uwzględnione w CCS.

8.113. Interwencje wymagające zaprzestania napełniania, wytłaczania, formowania i zamykania oraz, w razie potrzeby, ponownej sterylizacji urządzenia napełniającego powinny być jasno określone i opisane w procedurze napełniania oraz uwzględnione w APS (zob. pkt 9.34, 9.35 i 9.36).

8.114. Kontrole zidentyfikowane podczas kwalifikacji BFS powinny być zgodne z CCS obiektu. Zagadnienia, które należy rozważyć, powinny obejmować w szczególności:

i. określenie granic strefy krytycznej;

- ii. kontrolę i monitorowanie środowiska, zarówno urządzenia, jak i otoczenia, w którym jest umieszczone;
- iii. wymagania dotyczące odzieży personelu;
- iv. w stosownych przypadkach badanie integralności linii napełniania produktów i systemów filtracji;
- v. czas trwania napełniania serii lub kampanii;
- vi. kontrolę granulatu polimeru, w tym systemów dystrybucji i krytycznych temperatur wyłaczania;
- vii. czyszczenie w miejscu i sterylizacja w miejscu wyposażenia, w razie potrzeby;
- viii. w stosownych przypadkach obsługa urządzenia, ustawianie i zarządzanie alarmami.

8.115. Krytyczne parametry procesu dla BFS powinny być określone podczas kwalifikacji urządzeń i obejmować w szczególności:

- i. czyszczenie w miejscu i sterylizację w miejscu rurociągów dla produktu igieł napełniających;
- ii. konserwację urządzenia, ustawienie, i monitorowanie parametrów wyłaczania, w tym ustawienia temperatury, prędkości i gardzieli wyłaczarki dla grubości parison;
- iii. konserwację urządzenia, ustawianie i monitorowanie temperatur form, w tym szybkość chłodzenia, jeżeli jest to konieczne dla stabilności produktu;
- iv. przygotowanie i sterylizację dodatkowych elementów dodawanych do formowanej jednostki, np. zakrętek do butelek;
- v. w stosownych przypadkach kontrolę środowiska, czyszczenie, sterylizację i monitorowanie krytycznych obszarów wyłaczania, przenoszenia i napełniania;
- vi. badanie specyficznej dla serii grubości ścianek opakowania w krytycznych punktach pojemnika;
- vii. ustawienia prawidłowej objętości napełniania, prędkości i jednorodności;
- viii. ustawienia dodatkowego drukowania (oznakowania serii), tłoczenia lub wyłaczania, tak aby zapewnić, że integralność i jakość jednostki nie są zagrożone;
- ix. metody i parametry badania integralności 100 % wszystkich napełnionych pojemników (zob. pkt 8.22);
- x. ustawienia dla noży lub stempli używanych do usuwania odpadów z tworzyw sztucznych otaczających napełnione jednostki (usuwanie błyskawiczne).

8.116. Podczas produkcji należy stosować odpowiednie procedury sprawdzania, monitorowania i rejestrowania krytycznych parametrów procesu BFS i dotyczące działania sprzętu.

8.117. Procedury operacyjne powinny opisywać, w jaki sposób wykrywa się i usuwa nieprawidłowości związane z rozdmuchiwaniami, napełnianiem lub zatapianiem pojemników. Należy rejestrować i wyjaśniać kwestie dotyczące odrzuconych jednostek produktu lub nieprawidłowego zamykania pojemników.

8.118. W przypadku gdy proces BFS obejmuje dodawanie elementów do formowanych pojemników (np. dodanie zakrętek do butelek LVP), składniki te powinny być odpowiednio oczyszczone i dodane do procesu za pomocą czystego, kontrolowanego procesu i z uwzględnieniem następujących wymagań:

- i. w przypadku procesów aseptycznych dodanie składników powinno być wykonywane w warunkach klasy A, aby zapewnić sterylność powierzchni krytycznych, przy użyciu uprzednio wysterylizowanych składników;
- ii. w przypadku produktów sterylizowanych końcowo walidacja procesów sterylizacji końcowej powinna zapewniać sterylność wszystkich krytycznych dróg produktu między komponentem a uformowanym pojemnikiem, w tym obszarów, które nie są przemywane podczas sterylizacji;
- iii. należy ustanowić i zwalidować procedury badań w celu potwierdzania skutecznego zamykania elementów i formowanych pojemników.

8.119. Należy ustanowić odpowiednie procedury konserwacji, na podstawie ryzyka, obejmujące plany konserwacji i kontroli narzędzi o kluczowym znaczeniu dla skuteczności zamykania jednostek.

8.120. Formy używane do formowania pojemników są uważane za sprzęt krytyczny, a wszelkie zmiany lub modyfikacje form powinny skutkować oceną integralności pojemnika produktu końcowego. W przypadku gdy to wynika z oceny, powinny być poparte walidacją. Wszelkie zidentyfikowane kwestie, które wskazują na potencjalne zagrożenie dla jakości produktu, należy udokumentować i zbadać.

#### Liofilizacja

8.121. Liofilizacja jest krytycznym etapem procesu i wszystkie czynności, które mogą wpływać na sterylność produktu lub materiału, należy traktować jako rozszerzenie aseptycznego

przetwarzania produktu sterylnego. Urządzenie do liofilizacji i jego konserwacja powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby zapewnić utrzymanie sterylności produktu lub materiału podczas liofilizacji, zapobiegając zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu i cząstkami pomiędzy operacją napełniania a zakończeniem procesu liofilizacji. Wszystkie obowiązujące środki kontroli powinny być określone w CCS, opracowanym dla danego miejsca.

8.122. Operacja sterylizacji liofilizatorów i sprzętu związanego (np. tac, elementów podtrzymujących fiolki) powinna zostać zwalidowana, a czasy przechowywania między cyklem sterylizacji a użyciem – odpowiednio potwierdzone podczas APS (zobacz pkt 9.33). Liofilizator powinien być regularnie sterylizowany, w oparciu o konstrukcję systemu. Ponowną sterylizację należy przeprowadzić po konserwacji lub czyszczeniu. Po sterylizacji liofilizator i związany z nim sprzęt powinny być chronione przed zanieczyszczeniem.

8.123. Liofilizator i związane z nimi obszary transferu, załadunku i rozładunku produktu powinny być zaprojektowane tak, aby w jak największym stopniu ograniczyć interwencję operatora. Częstotliwość sterylizacji liofilizatora należy określić na podstawie projektu i ryzyka związanego z zanieczyszczeniem systemu podczas użytkowania. Liofilizatory, które są ręcznie ładowane lub rozładowywane bez oddzielenia za pomocą technologii barierowej, powinny być sterylizowane przed każdym załadunkiem. W przypadku liofilizatorów ładowanych i rozładowywanych za pomocą systemów lub chronionych za pomocą zamkniętych systemów barierowych, częstotliwość sterylizacji powinna być uzasadniona i udokumentowana w CCS.

8.124. Po sterylizacji i podczas liofilizacji należy zachować integralność liofilizatora. Filtr używany do utrzymania integralności liofilizatora powinien być wysterylizowany przed każdym użyciem systemu, a wyniki badań integralności powinny być uwzględnione przy certyfikacji serii. Należy udokumentować częstotliwość testów próżni i szczelności w komorze, a na początku każdego cyklu należy określić i skontrolować maksymalny dopuszczalny wyciek powietrza do liofilizatora.

8.125. Tace do liofilizacji należy regularnie sprawdzać, aby upewnić się, że nie są zniekształcone lub uszkodzone.

8.126. Projekt załadunku (i rozładunku, gdy materiał liofilizowany jest nadal niezamknięty szczelnie i narażony na oddziaływanie środowiska) powinien spełniać w szczególności następujące wymogi:

- i. konfiguracja załadunku liofilizatora powinna być określona i udokumentowana;

- ii. przenoszenie częściowo zamkniętych pojemników do liofilizatora powinno odbywać się w warunkach klasy A przez cały czas i powinno być przeprowadzane w taki sposób, aby zminimalizować bezpośrednią interwencję operatora, przy czym technologie takie jak systemy przenośników lub przenośne systemy przesyłowe (np. wózki transferowe wyposażone w systemy dostarczania czystego powietrza, przenośne stacje robocze z jednokierunkowym przepływem powietrza) powinny być stosowane w celu zapewnienia utrzymania odpowiedniej czystości systemu używanego do przenoszenia częściowo zamkniętych pojemników oraz, jeżeli jest to poparte walidacją, tace zamknięte w klasie A i nieotwierane ponownie w obszarze klasy B mogą być używane do ochrony częściowo zamkniętych opakowań z produktem (np. odpowiednio zamknięte pudełka);
- iii. urządzenia transportowe i wentylacja strefy załadunku nie powinny mieć negatywnego wpływu na schemat przepływu powietrza;
- iv. niezamknięte pojemniki (takie jak częściowo zakorkowane fiołki) powinny być utrzymywane w warunkach klasy A i oddzielone od operatorów za pomocą technologii barier fizycznych lub innych odpowiednich środków;
- v. w przypadku gdy zamknięcie korkami nie zostało zakończone przed otwarciem komory liofilizatora, produkt wyjęty z liofilizatora powinien pozostać w warunkach klasy A podczas później wykonywanych czynności;
- vi. sprzęty używane podczas załadunku i rozładunku liofilizatora (np. tacki, torby, sprzęt do umieszczania, pęsety) powinny być sterylne.

#### Systemy zamknięte

8.127. Stosowanie systemów zamkniętych może zmniejszyć ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, cząsteczkami i chemicznego z otaczającego środowiska. Systemy zamknięte powinny być zawsze projektowane w taki sposób, aby ograniczyć potrzebę ręcznej manipulacji i związane z tym ryzyko.

8.128. Krytyczne znaczenie ma zapewnienie sterylności wszystkich powierzchni stykających się z produktem w zamkniętych systemach używanych do aseptycznego przetwarzania. Projekt i wybór każdego zamkniętego systemu stosowanego do aseptycznego przetwarzania powinien zapewnić utrzymanie sterylności. Podłączenie sterylnego sprzętu (np. przewody/orurowanie) do sterylnej drogi produktu za końcowym filtrem sterylizującym powinno być zaprojektowane tak, aby było połączone aseptycznie (np. za pomocą wewnętrznych sterylnych urządzeń przyłączeniowych).

8.129. Należy zastosować odpowiednie środki w celu zapewnienia integralności elementów używanych w aseptycznych połączeniach. Środki, za pomocą których można to osiągnąć, powinny zostać określone i ujęte w CCS. Należy rozważyć odpowiednie testy integralności systemu, gdy istnieje ryzyko utraty sterylności produktu. Ocena dostawcy powinna obejmować zestawienie danych w odniesieniu do potencjalnych trybów awarii, które mogą prowadzić do utraty sterylności systemu.

8.130. Środowisko, w którym znajdują się systemy zamknięte, powinno być określone na podstawie projektu tych systemów i prowadzonych procesów.

W przypadku przetwarzania aseptycznego i tam, gdzie istnieje jakiegokolwiek ryzyko, że integralność systemu może zostać naruszona, system powinien znajdować się w klasie A. Jeśli można wykazać, że system zachowuje integralność przy każdym użyciu (np. poprzez próby ciśnieniowe lub monitorowanie), można zastosować niższą niż A klasę czystości. Należy dokładnie ocenić każdy transfer materiałów pomiędzy sklasyfikowanymi obszarami (zob. pkt 4.10). Jeżeli system zamknięty zostanie otwarty (np. w celu konserwacji linii do wytwarzania produktu luzem), otwarcie systemu należy wykonać w sklasyfikowanym obszarze odpowiednim dla materiałów (np. klasa C w przypadku procesów sterylizacji końcowej lub klasa A w przypadku przetwarzania aseptycznego) lub poddać go dalszym operacjom czyszczenia i dezynfekcji (i sterylizacji w przypadku procesów aseptycznych).

Systemy jednorazowego użytku (SUS)

8.131. SUS to technologie stosowane w wytwarzaniu produktów sterylnych, które są wykorzystywane jako alternatywa dla sprzętu wielokrotnego użytku. SUS mogą być pojedynczymi komponentami lub składać się z wielu komponentów, takich jak torby, filtry, rurki, złącza, zawory, butelki do przechowywania i czujniki. Systemy jednorazowego użytku powinny być zaprojektowane tak, aby ograniczyć potrzebę manipulacji i złożoność interwencji ręcznych.

8.132. Istnieje określone ryzyko związane z SUS, które należy ocenić w ramach CCS. Na stopień ryzyka wpływa w szczególności:

- i. interakcja między produktem a powierzchnią mającą kontakt z produktem (taka jak adsorpcja, wymywanie lub pojawianie się wymywalnych składników);
- ii. niestabilny charakter systemu w porównaniu ze stałymi systemami wielokrotnego użytku;
- iii. wzrost liczby i złożoności operacji ręcznych (w tym kontroli i obsługi systemu) oraz wykonywanych połączeń;

- iv. złożoność montażu;
- v. przeprowadzenie testów integralności przed i po użyciu filtrów sterylizujących (zob. pkt 8.87);
- vi. możliwość wystąpienia dziur i wycieków;
- vii. możliwość naruszenia systemu w momencie otwarcia opakowania zewnętrznego;
- viii. możliwość zanieczyszczenia cząstkami stałymi.

8.133. Należy zwalidować procesy sterylizacji SUS i wykazać, że nie mają one negatywnego wpływu na działanie systemu.

8.134. Ocena dostawców systemów jednorazowych, w tym obejmująca proces sterylizacji, ma krytyczne znaczenie przy wyborze i stosowaniu tych systemów. W przypadku sterylnej SUS weryfikacja zapewnienia sterylności powinna być przeprowadzana jako część kwalifikacji dostawcy, a dowody sterylizacji każdej jednostki należy sprawdzić przy odbiorze.

8.135. Adsorpcję i reaktywność produktu z powierzchniami stykającymi się z produktem należy ocenić w warunkach prowadzenia procesu.

8.136. Należy ocenić ekstrahowalne i wymywalne profile SUS oraz wszelki wpływ na jakość produktu, zwłaszcza gdy system jest wykonany z materiałów na bazie polimerów. Dla każdego komponentu należy przeprowadzić ocenę, aby wykazać przydatność zastosowania wyodrębnionych danych profilowych. W przypadku komponentów uznawanych za obarczone wysokim ryzykiem ze względu na wymywanie, w tym tych, które mogą absorbować przetworzone materiały lub tych o wydłużonym czasie kontaktu z materiałem, należy wziąć pod uwagę ocenę badań profilu wymywalności, obejmującą kwestie bezpieczeństwa. Jeżeli stosuje się symulowane warunki wytwarzania, powinny one dokładnie odzwierciedlać rzeczywiste warunki wytwarzania i opierać się na przesłankach naukowych.

8.137. SUS powinien być zaprojektowany tak, aby zachować integralność podczas całego procesu wytwarzania w zamierzonych warunkach operacyjnych. Należy zwrócić uwagę na integralność strukturalną komponentów jednorazowego użytku, gdy mogą być narażone na bardziej ekstremalne warunki (np. w trakcie procesów zamrażania i rozmrażania) podczas rutynowego wytwarzania lub transportu. Należy sprawdzić, czy wewnętrzne urządzenia do wykonywania połączeń sterylnych (zarówno poprzez zgrzewanie, jak i uszczelnienie mechaniczne) zapewniają integralność w tych warunkach.

8.138. Kryteria akceptacji odnoszące się do ryzyka lub krytyczności produktów i związanych z nimi procesów powinny być ustanowione i wdrożone dla SUS. Przy odbiorze każda jednostka SUS powinna zostać sprawdzona, aby upewnić się, że została wyprodukowana, transportowana i dostarczona zgodnie z zatwierdzoną specyfikacją. Przed użyciem należy przeprowadzić i udokumentować wizualną kontrolę opakowania zewnętrznego (np. wyglądu zewnętrznego kartonu, torby), wydruk etykiet oraz przegląd załączonych dokumentów (np. certyfikatu zgodności i dowodu sterylizacji).

8.139. Krytyczne operacje związane z ręczną obsługą SUS, takie jak montaż i połączenia, powinny podlegać odpowiednim kontrolom i weryfikacji podczas APS.

## **9. Monitoring środowiska i procesu**

9.1. Program monitorowania środowiska i procesów w danym miejscu wytwarzania stanowi część ogólnego CCS oraz służy do monitorowania i kontroli w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia drobnoustrojami i cząstkami. Wiarygodność każdego z elementów systemu monitorowania rozpatrywanych oddzielnie (cząstek ożywionych, nieożywionych i APS) jest ograniczona. Potwierdzenia aseptyczności nie należy opierać tylko na indywidualnych wynikach pochodzących z elementów tego systemu. Sumaryczna ocena wyników potwierdza niezawodność zaprojektowanego procesu i środowiska, walidacji oraz działania systemu, który jest monitorowany.

9.2. Program monitorowania środowiska i procesów składa się zazwyczaj z następujących elementów:

- i. monitoring środowiska – całkowita liczba cząstek;
- ii. monitoring środowiska i personelu – cząstki ożywione;
- iii. temperatura, wilgotność względna i inne specyficzne parametry;
- iv. APS (tylko w odniesieniu do produktu wytwarzanego aseptycznie).

9.3. Informacje pochodzące z systemów monitorowania środowiska i procesów powinny być wykorzystane do rutynowej certyfikacji (zwolnienia serii) oraz do okresowej oceny podczas przeglądu procesu lub w postępowaniach wyjaśniających. Dotyczy to zarówno sterylizacji końcowej, jak i procesów aseptycznych, jednak krytyczność uzyskanych wyników może się różnić w zależności od rodzaju produktu i rodzaju procesu.

## Monitoring środowiska i procesu

9.4. Należy ustanowić i udokumentować program monitorowania środowiska, którego celem jest:

- i. kontrolowanie, czy pomieszczenia czyste i urządzenia zapewniające powietrze czyste nadal utrzymują odpowiednie warunki czystości powietrza, zgodne z wymaganiami projektowymi i prawnymi;
- ii. skuteczne wykrywanie odchyleń od przyjętych limitów środowiskowych, które inicjują postępowania wyjaśniające i ocenę ryzyka dla jakości produktu.

Ocenę ryzyka należy przeprowadzić w celu ustanowienia kompleksowego programu monitorowania środowiska, który określa miejsca pobierania próbek, częstotliwość i metody monitorowania oraz warunki inkubacji (np. czas, temperatura, warunki tlenowe lub beztlenowe).

Ocena ryzyka powinna być przeprowadzana w oparciu o szczegółową wiedzę dotyczącą procesu i produktu końcowego, obiektu, wyposażenia, krytyczności poszczególnych procesów i etapów, działań powiązanych z wytwarzaniem, danych z rutynowego monitorowania środowiska i procesu, danych z kwalifikacji oraz znajomość typowej flory mikrobiologicznej izolowanej ze środowiska wytwarzania.

Ocena ryzyka powinna obejmować określenie krytycznych miejsc monitorowania i punktów procesu, w których obecność drobnoustrojów może mieć wpływ na jakość produktu (na przykład klasa A, obszary aseptycznego wytwarzania, obszary klasy B, które bezpośrednio oddziałują na obszar klasy A). W ocenie ryzyka należy uwzględnić inne informacje, takie jak informacje z badania wizualizacji przepływu powietrza.

Przeprowadzone oceny ryzyka powinny być poddawane regularnemu przeglądowi w celu potwierdzenia skuteczności programu monitorowania środowiska w danym miejscu wytwarzania. Program monitorowania należy przygotować dla danego miejsca wytwarzania, biorąc pod uwagę wyniki analizy trendów i CCS.

9.5. Rutynowe monitorowanie pomieszczeń czystych, urządzeń z obszarem czystym i personelu powinno być przeprowadzane podczas wszystkich krytycznych etapów wytwarzania, włączając montaż wyposażenia.

9.6. Inne parametry, takie jak temperatura i wilgotność względna, powinny być kontrolowane w zakresie zgodnym z wymaganiami dotyczącymi produktu, wytwarzania, personelu. System

kontroli powinien wskazywać, czy są utrzymywane określone wymagania obowiązujące dla poszczególnych klas czystości pomieszczeń (np. klasy A lub B).

9.7. Monitorowanie klasy A powinno wykazać, czy są utrzymane aseptyczne warunki wytwarzania podczas krytycznych operacji. Monitorowanie powinno odbywać się w miejscach stwarzających największe ryzyko zanieczyszczenia sterylnej powierzchni wyposażenia, pojemników, systemów zamknięcia i produktu. Wybór punktów monitorowania oraz rozmieszczenie urządzeń do pobierania próbek powinny być uzasadnione i właściwe do uzyskania wiarygodnych danych z krytycznych obszarów wytwarzania.

9.8. Metody pobierania próbek nie powinny stwarzać ryzyka zanieczyszczenia procesów produkcyjnych.

9.9. Należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania w odniesieniu do wyników monitorowania zanieczyszczeń cząstkami ożywionymi i całkowitej liczby cząstek. Maksymalne limity działania dla cząstek opisano w tabeli 5 i tabeli 6, jednakże mogą być stosowane bardziej restrykcyjne limity działania wynikające z danych uzyskanych z analizy trendów, charakteru procesu lub z CCS.

Limity alarmowe dla całkowitej liczby cząstek i cząstek ożywionych powinny być ustalone na podstawie wyników testów kwalifikacyjnych pomieszczeń czystych i poddawane okresowo przeglądowi, z uwzględnieniem danych otrzymanych na bieżąco z analizy trendów.

9.10. Limity alarmowe dla klasy A (tylko całkowita liczba cząstek), klasy B, klasy C i klasy D należy określić w taki sposób, aby możliwe było wykrycie niekorzystnych trendów (np. szereg zdarzeń lub pojedyncze zdarzenie wskazujące na pogorszenie warunków środowiska).

9.11. Procedury monitorowania powinny określać sposób przeprowadzania analizy trendów, która powinna uwzględniać w szczególności:

- i. zwiększenie liczby przekroczeń limitów działania lub limitów alarmowych;
- ii. następujące po sobie przekroczenia limitów alarmowych;
- iii. powtarzające się przekroczenia limitów działania, które mogą mieć wspólną przyczynę (np. pojedyncze przekroczenia, które zawsze występują po planowej konserwacji);
- iv. zmiany rodzaju i liczby drobnoustrojów oraz przewaga specyficznych gatunków drobnoustrojów (szczególną uwagę należy zwrócić na wyizolowane drobnoustroje, które mogą wskazywać na utratę kontroli zanieczyszczeń, pogorszenie czystości środowiska

i procesu lub drobnoustroje, które mogą być trudne do kontrolowania, np. wytwarzające formy przetrwalnikowe i pleśnie).

9.12. Monitorowanie pomieszczeń czystych klasy C i D „w działaniu” powinno odbywać się na podstawie danych zebranych podczas kwalifikacji i bieżących danych z monitorowania, aby umożliwić skuteczną analizę trendów. Wymagania dotyczące limitów alarmowych i limitów działania zależą od charakteru przeprowadzonych działań. Limity działania mogą być bardziej rygorystyczne niż te wymienione w tabeli 5 i tabeli 6.

9.13. W przypadku przekroczenia limitów działania procedury operacyjne powinny określać postępowanie prowadzące do ustalenia przyczyny pierwotnej, ocenę potencjalnego wpływu odchylenia na produkt (w tym serii wytworzonych między wykonaniem monitoringu a otrzymaniem wyniku) oraz wymagania dotyczące działań korygujących i zapobiegawczych. W przypadku przekroczenia limitów alarmowych procedury operacyjne powinny określać ocenę i działania następcze. Działania następcze powinny obejmować przeprowadzenie postępowania wyjaśniającego lub wykonanie działań korygujących w celu uniknięcia w przyszłości zanieczyszczenia środowiska.

Monitoring środowiska – całkowita liczba cząstek

9.14. Należy ustalić program monitorowania całkowitej liczby cząstek w celu uzyskania danych do oceny potencjalnego ryzyka zanieczyszczenia i zapewnienia utrzymania w stanie skwalifikowanym środowiska wytwarzania produktów sterylnych.

9.15. W tabeli 5 podane zostały limity obowiązujące w monitoringu środowiska pomieszczeń o poszczególnych klasach czystości.

Tabela 5. Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek w monitoringu

| Klasa | Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek stałych $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |              | Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek stałych $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |              |
|-------|--|--------------|--|--------------|
|       | w spoczynku  | w działaniu  | w spoczynku  | w działaniu  |
| A     | 3 520  | 3 520        | 29   | 29           |
| B     | 3 520  | 352 000      | 29   | 2 930        |
| C     | 352 000  | 3 520 000    | 2 930  | 29 300       |
| D     | 3 520 000  | nieokreślona | 29 300   | nieokreślona |

Uwaga 1: w przypadku klasy D limity w działaniu nie zostały ustalone. Wytwórca powinien ustalić limity w działaniu na podstawie oceny ryzyka i tam, gdzie ma to zastosowanie, na podstawie bieżących danych z monitorowania.

Uwaga 2: maksymalne dopuszczalne liczby cząstek stałych podane w tabeli dla stanu „w spoczynku” powinny zostać osiągnięte po czasie „oczyszczenia” określonym podczas kwalifikacji (zalecana wartość to poniżej 20 minut) bez obecności personelu, po zakończeniu działań (zob. pkt 4.29).

Uwaga 3: sporadyczne wykrycie dużych cząstek, szczególnie  $\geq 5 \mu\text{m}$ , w klasie A, może być błędem spowodowanym zakłóceniami elektromagnetycznymi, przypadkowymi rozbłyskami światła, koincydencją. Pojawienie się stale lub w kolejnych pomiarach cząstek  $\geq 5 \mu\text{m}$  na niskim poziomie może wskazywać na możliwość zanieczyszczenia i powinno być wyjaśnione. Takie zdarzenia mogą wskazywać na początki niesprawności systemu filtracji powietrza w pomieszczeniu, awarię sprzętu lub na niewłaściwe praktyki podczas montażu urządzenia i prowadzenia rutynowych działań.

9.16. W klasie A monitoring cząstek powinien być prowadzony przez cały czas trwania operacji krytycznych, w tym w trakcie montażu wyposażenia.

9.17. Klasa A powinna być monitorowana w sposób ciągły (w zakresie cząstek  $\geq 0,5$  i  $\geq 5 \mu\text{m}$ ) i przy odpowiedniej prędkości przepływu próbki (co najmniej 28 litrów albo 1 stopa<sup>3</sup> na minutę), tak aby uchwycić wszystkie interwencje, zdarzenia o charakterze przejściowym i wszelkie pogorszenie pracy systemu. System powinien odpowiednio często porównywać indywidualny wynik pomiaru wykonanego dla danej próbki z limitem alarmowym i limitem działania, w celu wykrycia każdego przekroczenia oraz podjęcia odpowiednich działań we właściwym czasie. Gdy limit alarmowy jest przekroczony, alarm powinien się uruchomić. Procedury powinny określać działania, które należy podjąć w odpowiedzi na alarm, w tym wykonanie oceny konieczności dodatkowego monitoringu mikrobiologicznego.

9.18. Zaleca się stosowanie podobnego jak do klasy A (pkt 9.17) systemu dla klasy B, chociaż częstotliwość próbkowania może być zmniejszona. Klasa B powinna być monitorowana z taką częstotliwością i przy takiej objętości próby, aby było możliwe wykrycie wzrostu poziomu zanieczyszczenia i pogorszenia pracy systemu. Gdy limit alarmowy jest przekroczony, alarm powinien się uruchomić.

9.19. Przy wyborze systemu monitoringu należy uwzględnić wszelkie ryzyko stwarzane przez materiały używane w procesie wytwarzania (np. związane z żywymi organizmami, produktami w postaci proszku lub z substancjami radiofarmaceutycznymi), które mogą stwarzać zagrożenie biologiczne, chemiczne lub radiacyjne.

9.20. W przypadku gdy zanieczyszczenia pochodzące z procesu mogą uszkodzić licznik cząstek stałych lub stwarzają inne zagrożenie (np. żywe organizmy, produkty w postaci proszku, zagrożenie radiacyjne), stosowana częstotliwość i strategia monitoringu powinny umożliwiać potwierdzenie klasy zarówno przed narażeniem na ryzyko, jak i po narażeniu. W celu zapewnienia kompleksowego monitorowania procesu należy rozważyć zwiększenie monitorowania cząstek ożywionych. Dodatkowo monitoring powinien być wykonywany podczas symulacji procesu, w odpowiednich odstępach czasu. Informacje te powinny zostać określone w CCS.

9.21. Wielkość próbek pobieranych w ramach monitoringu, przy użyciu systemów zautomatyzowanych wynika zwykle z częstotliwości (szybkości) próbkowania stosowanego systemu. Nie jest konieczne, aby objętość próbki była taka sama jak w przypadku formalnej klasyfikacji pomieszczeń czystych i urządzeń zapewniających powietrze czyste. Objętość pobieranej próby powinna być uzasadniona.

Monitoring środowiska i personelu – cząstki ożywione

9.22. W przypadku wykonywania operacji aseptycznych monitorowanie mikrobiologiczne prowadzi się z dużą częstotliwością, z zastosowaniem łącznie kombinacji następujących metod: płytek sedymentacyjnych, pobierania objętościowych próbek powietrza oraz próbki z rękawic, odzieży i powierzchni (np. wymazy lub płytki odciskowe). Stosowana metoda pobierania próbek powinna być uzasadniona w CCS. Monitoring powierzchni pomieszczeń czystych i wyposażenia powinien być prowadzony po wykonaniu działań.

9.23. Monitorowanie cząstek ożywionych powinno być również prowadzone w pomieszczeniach czystych, gdy nie są prowadzone rutynowe czynności produkcyjne (np. po dezynfekcji, przed rozpoczęciem produkcji, po zakończeniu wytwarzania serii i po przestojach) oraz w powiązanych pomieszczeniach, które nie zostały wykorzystane w procesie wytwarzania, w celu potencjalnego wykrycia ewentualnego zanieczyszczenia, które może mieć wpływ na system kontroli pomieszczeń czystych. W celu weryfikacji skuteczności działań korygujących (np. czyszczenia i dezynfekcji) podjętych po wystąpieniu odchylenia, można przeprowadzić dodatkowe próbkowanie z innych punktów.

9.24. Monitorowanie cząstek ożywionych w powietrzu w klasie A (np. metodą płytek sedimentacyjnych lub pobierania objętościowych prób powietrza) powinno być prowadzone przez cały czas trwania operacji krytycznych, także w trakcie wykonywania montażu elementów wyposażenia (montażu aseptycznego).

Zaleca się, aby podobny system monitorowania obowiązywał w klasie B w oparciu o ryzyko wpływu klasy B na procesy aseptyczne. Monitorowanie powinno być prowadzone w taki sposób, aby wszystkie interwencje, nieoczekiwane zdarzenia i wszelkie pogorszenie stanu systemu były ustalone, aby zapobiec ryzyku spowodowanemu monitorowaniem.

9.25. W ramach oceny ryzyka należy przeanalizować umiejscowienie punktów poboru prób, rodzaj i częstotliwość monitorowania personelu w odniesieniu do wykonywanych działań i odległości od obszaru krytycznego. Monitorowanie personelu powinno obejmować okresowe pobieranie próbek w czasie trwania procesu. Pobieranie próbek od personelu powinno odbywać się w sposób, który nie stwarza zagrożenia dla procesu wytwarzania. Szczególną uwagę należy zwrócić na personel wykonujący interwencje krytyczne, monitorując co najmniej rękawice, oraz przeprowadzać monitoring rękawic i odzieży przy każdym wyjściu personelu z pomieszczenia czystego klasy B. Monitorowania mogą wymagać również inne powierzchnie odzieży ochronnej, zależnie od procesu.

W przypadku gdy monitorowanie rękawic wykonano po interwencjach krytycznych, przed kontynuacją pracy należy wymienić rękawice zewnętrzne. Po poborze prób w ramach wymaganego monitoringu odzieży po interwencjach krytycznych odzież ochronna powinna być wymieniona przed dalszą aktywnością w pomieszczeniu czystym.

9.26. Należy prowadzić monitorowanie mikrobiologiczne personelu w obszarach klasy A i klasy B. Zwiększone ryzyko kontaminacji występujące w trakcie operacji mających charakter manualny (np. aseptyczna formułacja lub napełnianie) powinno prowadzić do rozszerzenia zakresu monitoringu mikrobiologicznego odzieży i być uzasadnione w CCS.

9.27. W przypadku gdy monitorowanie jest prowadzone przez personel produkcyjny rutynowo, proces ten powinien podlegać regularnemu nadzorowi kontroli jakości (zob. pkt 8.19).

9.28. Wytwórcy powinni rozważyć wprowadzenie odpowiednich alternatywnych systemów monitorowania, takich jak szybkie metody mikrobiologiczne, w celu wcześniejszego wykrywania problemów związanych z zanieczyszczeniem mikrobiologicznym i zmniejszenia ryzyka dla produktu. Szybkie i zautomatyzowane metody monitorowania mikrobiologicznego

mogą zostać wprowadzone do stosowania po wykazaniu w procesie walidacji, że są równoważne lub lepsze w stosunku do ustalonych metod.

9.29. Metody pobierania próbek i sprzęt powinny być odpowiednio dobrane i opisane w procedurach w celu prawidłowego wykonywania działań i prawidłowej interpretacji uzyskanych wyników. Powinny być dostępne dane potwierdzające przydatność wybranych metod pobierania próbek.

9.30. Limity działania dla cząstek ożywionych w odniesieniu do zanieczyszczeń mikrobiologicznych przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Maksymalne limity działania zanieczyszczeń mikrobiologicznych

| Klasa | próbka powietrza<br>j.t.k./m <sup>3</sup> | płytki sedymentacyjna<br>(średnica 90 mm)<br>j.t.k./4 godziny | płytki odciskowa<br>(średnica 55 mm),<br>j.t.k./płytkę | odciski palców<br>(5 palców obydwu<br>dłoni)<br>j.t.k./rękawiczkę |
|-------|---|---|--|---|
| A     | brak wzrostu                              |   |  |   |
| B     | 10  | 5   | 5  | 5   |
| C     | 100                                       | 50  | 25   | –   |
| D     | 200                                       | 100   | 50   | –   |

Uwaga 1: rodzaje metod monitorowania wymienione w tabeli 6 podano jako przykłady; inne metody mogą być stosowane, o ile dostarczają wiarygodnych informacji o całym procesie krytycznym, w którym produkt może zostać zanieczyszczony (np. aseptyczny montaż linii, procesy aseptyczne, napełnianie i załadunek liofilizatora).

Uwaga 2: w tym aneksie stosowana jest jednostka „j.t.k.”; jeżeli są stosowane inne lub nowe metody badań, które wymagają ustalenia limitów w innych jednostkach niż j.t.k, wytwórca powinien naukowo uzasadnić takie limity i, jeśli to możliwe, skorelować z limitami wyrażonymi w j.t.k.

Płytki sedymentacyjne powinny być wystawione na działanie powietrza w obszarach klasy A i B przez czas trwania operacji (w tym montaż urządzeń) i zmieniane zgodnie z wymaganiami po maksymalnie 4 godzinach (czas ekspozycji powinien opierać się na walidacji, w tym badaniach odzysku, i nie powinien mieć negatywnego wpływu na przydatność zastosowanych podłoży); w klasie C i D czas ekspozycji (maksymalnie 4 godziny) i częstotliwość powinny

opierać się na QRM; pojedyncze płytki sedymentacyjne mogą być wystawione na działanie powietrza krócej niż 4 godziny.

Limity dla płytek odciskowych dotyczą urządzeń, pomieszczeń i odzieży w obszarach klasy A i B. Rutynowe monitorowanie odzieży w klasach C i D nie jest zwykle wymagane, jednak może być uzasadnione w zależności od specyfiki wykonywanych czynności.

Każdy wzrost drobnoustrojów stwierdzony w klasie A powinien być przedmiotem postępowania wyjaśniającego.

9.31. Drobnoustroje wykryte w klasach A i B należy zidentyfikować do poziomu gatunku, ocenić ich wpływ na jakość każdej serii produktu, dla której wykryte zanieczyszczenie stwarza potencjalne ryzyko, oraz ocenić wpływ na utrzymanie stanu kontroli.

W celu uzyskania wiedzy na temat typowej mikroflory w klasach C i D, w tym trudnej do usunięcia, takiej jak drobnoustroje sporujące i pleśnie tworzące zarodniki, należy rozważyć identyfikację wykrytych drobnoustrojów, np. po przekroczeniu limitów alarmowych lub limitów działania albo wyizolowanych po stwierdzeniu utraty stanu kontroli lub pogorszenia czystości środowiska wytwarzania.

Test symulacji procesu (APS)

9.32. Okresowa weryfikacja skuteczności stosowanych środków kontroli procesu aseptycznego powinna obejmować APS z zastosowaniem sterylnego podłoża lub substytutu (zamiennika) produktu.

APS nie powinien być traktowany jako podstawowa metoda potwierdzenia aseptyczności procesu wytwarzania lub jego elementów.

Skuteczność aseptycznego procesu wytwarzania zapewnia się przez zaprojektowanie procesu, przestrzeganie Farmaceutycznego Systemu Jakości i kontroli procesów, szkolenia i ocenę danych z monitorowania.

Odpowiednie podłoże lub substytut produktu powinny być wybrane na podstawie ich zdolności do odwzorowania fizycznych cech produktu, stwarzających ryzyko dla jałowości produktu podczas aseptycznego procesu wytwarzania.

Dla etapów wytwarzania, które mogą mieć pośredni wpływ na żywotność drobnoustrojów wprowadzonych jako zanieczyszczenie (np. aseptycznie produkowane formy półstałe, proszki, materiały stałe, mikrosfery, liofilizaty i inne preparaty, w których produkt jest chłodzony,

ogrzewany lub liofilizowany), należy opracować alternatywne procedury, które jak najdokładniej odwzorowują te etapy.

Substytuty materiałów, takich jak bufony, stosowane podczas APS, nie powinny hamować wzrostu potencjalnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

9.33. APS powinien jak najdokładniej odwzorowywać rutynowy proces aseptycznego wytwarzania i obejmować wszystkie krytyczne etapy oraz w szczególności spełniać następujące wymagania:

- i. umożliwić ocenę wszystkich czynności aseptycznych wykonywanych po etapach sterylizacji i dekontaminacji materiałów używanych w procesie, do momentu końcowego zamknięcia pojemnika z produktem;
- ii. w przypadku produktów niepodlegających filtracji należy ocenić wszystkie dodatkowe czynności aseptyczne;
- iii. w przypadku gdy wytwarzanie aseptyczne odbywa się w atmosferze obojętnej, podczas symulacji procesu gaz obojętny należy zastąpić powietrzem, chyba że jest planowana symulacja w warunkach beztlenowych;
- iv. w przypadku procesów, w których następuje dodawanie sterylnych proszków, należy zastosować substytut (zamiennik) w takich samych pojemnikach jak używane w ocenianym procesie;
- v. należy unikać oddzielnych symulacji poszczególnych etapów jednostkowych (np. procesu suszenia, mieszania, mielenia i podziału sterylnych proszków), a każde przeprowadzenie oddzielnych symulacji dla poszczególnych etapów procesu powinno być poparte udokumentowanym uzasadnieniem i zapewniać, że sumaryczny wynik uzyskany z poszczególnych symulacji w pełni odzwierciedla cały proces;
- vi. procedura symulacji procesu dla produktów liofilizowanych powinna uwzględniać cały aseptyczny łańcuch wytwarzania, w tym napełnianie, transport, załadunek, reprezentatywny czas przebiegu procesu w komorze liofilizacyjnej, rozładunek i zamykanie pojemników w określonych, udokumentowanych i uzasadnionych warunkach odzwierciedlających najgorsze przypadki;
- vii. symulacja procesu liofilizacji powinna odwzorowywać wszystkie aspekty procesu w najgorszym przypadku, z wyjątkiem tych, które mogą mieć wpływ na żywotność lub odzysk zanieczyszczeń (np. należy unikać przegrzewania lub faktycznego zamrażania

roztworu); czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy projektowaniu APS, obejmują w stosownych przypadkach:

- zastosowanie powietrza zamiast azotu lub innych gazów procesowych do przzerwania (usunięcia) próżni w komorze liofilizacyjnej,
- symulację maksymalnego odstępu czasu między sterylizacją liofilizatora a jego użyciem,
- symulację maksymalnego odstępu czasu między filtracją a liofilizacją,
- w warunkach najgorszego przypadku prowadzenia procesu pod względem ilościowym, np. załadunek największej liczby tac, odtworzenie najdłuższego czasu ładowania komory, gdy jest otwarta na wpływ środowiska.

9.34. APS powinien uwzględniać różne czynności aseptyczne i interwencje, o których wiadomo, że występują podczas produkcji (a także w warunkach najgorszego przypadku), które powinny spełniać następujące wymogi:

- i. interwencje rutynowe i interwencje korygujące reprezentatywne dla aseptycznego procesu wytwarzania podczas APS powinny być prowadzone w ten sam sposób i z podobną częstotliwością jak w standardowym procesie;
- ii. uwzględnienie interwencji w APS i ich częstotliwość powinny opierać się na ocenie ryzyka stwarzanego dla jakości produktu.

9.35. APS nie powinien być stosowany w celu uzasadnienia niewłaściwych praktyk stwarzających ryzyko zanieczyszczenia.

9.36. Podczas projektowania APS należy uwzględnić następujące czynniki i spełnić następujące wymogi:

- i. określone warunki najgorszego przypadku obejmujące takie zmienne procesowe, jak wielkość opakowania i prędkość linii technologicznej oraz ich wpływ na proces (wybór zmiennych powinien być uzasadniony);
- ii. reprezentatywne kombinacje wielkości pojemnika i rodzajów zamknięcia – dla różnych produktów o tej samej konfiguracji pojemnika i zamknięcia można rozważyć podejście oparte na regułach określenia grup i macierzy (ang. bracketing and matrix), o ile równoważność procesów wytwarzania produktów jest naukowo uzasadniona;
- iii. maksymalne dopuszczalne okresy czasów przechowywania sterylne go produktu i wyposażenia podczas aseptycznego procesu;

- iv. objętość podłoża dozowana do pojemnika powinna być wystarczająca do zapewnienia kontaktu podłoża ze wszystkimi powierzchniami i elementami pojemnika, które mogą zanieczyścić sterylny produkt – wykorzystana objętość powinna zapewnić wystarczającą przestrzeń dla potencjalnego wzrostu drobnoustrojów i umożliwiać wykrycie zmętnienia podłoża podczas kontroli;
- v. wymóg zastąpienia gazu obojętnego stosowanego w rutynowym aseptycznym procesie wytwarzania powietrzem, chyba że jest zamierzona symulacja warunków beztlenowych (sporadyczne przeprowadzenie APS w warunkach beztlenowych powinno być uwzględnione w ogólnej strategii walidacji (zob. pkt 9.33 iii));
- vi. wybrane podłoże powinno zapewnić warunki do wzrostu określonej grupy drobnoustrojów opisanych w obowiązującej monografii odpowiedniej farmakopei oraz reprezentatywnych miejscowych izolatów;
- vii. metoda wykrywania zanieczyszczenia mikrobiologicznego powinna być naukowo uzasadniona, aby zapewnić wiarygodne wykrycie zanieczyszczenia;
- viii. APS powinien trwać wystarczająco długo, aby sprawdzić najgorszy wariant procesu, operatorów wykonujących interwencje, wpływ pracy zmianowej i możliwość zapewnienia aseptyczności w procesie wytwarzania;
- ix. w przypadku zróżnicowanej lub wydłużonej pracy zmianowej APS powinien uwzględniać czynniki specyficzne dla takiej pracy, a praca zmianowa powinna zostać oceniona pod kątem ryzyka dla zapewnienia sterylności produktu, np. powinien zostać określony maksymalny czas przebywania operatora w pomieszczeniu czystym;
- x. symulowanie rutynowych przerw w procesie aseptycznego wytwarzania (np. wymiana operatorów w ramach pracy zmianowej, załadunek zbiorników dozujących, wprowadzenie dodatkowego sprzętu);
- xi. zapewnienie monitorowania środowiska zgodnie z wymaganiami dla rutynowego procesu wytwarzania i przez cały czas trwania APS;
- xii. w przypadku produkcji kampanijnej, takiej jak z zastosowaniem technologii barierowych lub wytwarzania sterylnych substancji czynnych, należy zaprojektować i przeprowadzić APS w taki sposób, aby zasymulować ryzyko związane z początkiem i końcem kampanii oraz aby wykazać, że czas trwania kampanii nie stanowi żadnego zagrożenia;
- xiii. przeprowadzenie APS pod koniec produkcji lub kampanii może stanowić dodatkowy test potwierdzający sterylność procesu lub może być wykorzystane do prowadzenia postępowań wyjaśniających, co powinno być uzasadnione w CCS i nie powinno

zastępować rutynowego APS (w przypadku przeprowadzenia takiego APS należy wykazać, że pozostałości produktu nie mają negatywnego wpływu na odzysk potencjalnego zanieczyszczenia mikrobiologicznego).

9.37. W przypadku sterylnych substancji czynnych wielkość serii podczas APS powinna być wystarczająco duża, aby odzwierciedlać rutynową produkcję, umożliwić przeprowadzenie interwencji w warunkach najgorszego przypadku oraz umożliwić kontakt ze wszystkimi powierzchniami stykającymi się z sterylną substancją czynną. Wszystkie materiały stosowane w APS do symulacji (substytut lub podłoże) powinny zostać poddane ocenie mikrobiologicznej. Materiały te powinny być odpowiednie do oceny procesu wytwarzania i nie powinny mieć negatywnego wpływu na odzysk drobnoustrojów.

9.38. APS jest wykonywany jako walidacja wstępna z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie próbami symulacyjnymi dla każdej zmiany roboczej pracowników, na której jest prowadzony proces aseptyczny, oraz po każdej istotnej modyfikacji czynności wytwórczych, obszarów wytwarzania, czynności serwisowych lub sprzętu, które mogą mieć wpływ na sterylność produktu (np. modyfikacja systemu HVAC, sprzętu, procesu, liczby zmian roboczych, liczby personelu, poważne wyłączenie obszaru wytwarzania). Zwykle APS jako rewalidację okresową należy powtarzać dwa razy w roku (co około sześć miesięcy) dla każdego procesu aseptycznego, każdej linii napełniania i każdej zmiany roboczej. Każdy pracownik powinien uczestniczyć w co najmniej jednym pozytywnie zakończonym APS w roku. Należy rozważyć wykonanie APS po wytworzeniu ostatniej serii przed wyłączeniem obszaru wytwarzania przed długimi okresami przerwy produkcyjnej lub przed likwidacją albo przeniesieniem linii produkcyjnej.

9.39. W przypadku działań wykonywanych ręcznie (np. aseptycznego mieszania lub napełniania) każdy typ pojemnika, zamknięcia pojemnika i wyposażenia powinien być wstępnie zwalidowany z udziałem każdego operatora w co najmniej 3 kolejnych pozytywnie zakończonych APS i ponownie walidowany w jednym APS co około 6 miesięcy dla każdego operatora. Wielkość serii wytworzona w ramach APS powinna odzwierciedlać serię wytworzoną w rutynowym aseptycznym procesie wytwarzania.

9.40. Liczba jednostek napełnionych podłożem w APS powinna być wystarczająca, aby umożliwić wiarygodną ocenę symulacji wszystkich czynności odzwierciedlających proces aseptycznego wytwarzania. Uzasadnienie liczby jednostek, które należy wypełnić, powinno być wyraźnie określone w CCS. Napełnia się od 5000 do zwykle 10 000 jednostek.

W przypadku małych serii (np. mniej niż 5000 jednostek) liczba pojemników w APS powinna być co najmniej równa wielkości serii produkcyjnej.

9.41. Każdy pojemnik napełniony podczas APS należy wstrząsnąć, wirować lub odwrócić przed inkubacją, aby zapewnić kontakt podłoża ze wszystkimi powierzchniami wewnętrznymi pojemnika. Wszystkie integralne jednostki, w tym jednostki z wadami kosmetycznymi lub te, które przeszły pozytywnie kontrole w trakcie procesu, po APS powinny być inkubowane i poddane ocenie. Jeżeli pojemniki są odrzucone podczas symulacji procesu i nie są inkubowane, powinny zostać porównane z pojemnikami odrzuconymi podczas rutynowego procesu napełniania.

Odrzucanie pojemników jest akceptowalne tylko w przypadku, gdy procedury operacyjne jasno określają, w jakich okolicznościach pojemnik może zostać odrzucony, w tym rodzaj interwencji, umiejscowienie na linii, liczbę jednostek odrzucanych. Przykładem są jednostki odrzucone zgodnie z procedurą po ustawieniu procesu lub po wystąpieniu specyficznego rodzaju interwencji.

Zakazane jest odrzucanie podczas interwencji w trakcie APS większej liczby jednostek niż liczba jednostek odrzucanych podczas rutynowego procesu aseptycznego wytwarzania.

Pojemniki, które zostały odrzucone, można inkubować oddzielnie bez konieczności uwzględnienia w kryteriach APS w celu pełnego zrozumienia procesu i oceny ryzyka zanieczyszczenia podczas regulacji procesu lub po określonym rodzaju interwencji.

9.42. Gdy w procesie stosuje się materiał, który styka się z produktem lub powierzchniami, które mają kontakt z produktem, a następnie jest usuwany (np. odpłukiwanie produktu), odrzucony materiał powinien być symulowany za pomocą podłoża i inkubowany jako część APS, chyba że można udowodnić, że ten etap procesu nie wpłynie na jałowość produktu.

9.43. Użyte do napełniania podczas APS i inkubowane pojemniki powinny być przezroczyste, aby umożliwić wizualne wykrycie wzrostu drobnoustrojów. W przypadku gdy pojemnik nie jest przezroczysty (np. szkło bursztynowe, nieprzezroczyste tworzywa sztuczne), może być zastąpiony przez przezroczysty pojemnik o identycznej konfiguracji, aby umożliwić wykrywanie zanieczyszczeń. W przypadku braku możliwości zastąpienia standardowego pojemnika przez przezroczysty pojemnik o identycznej konfiguracji należy opracować i zweryfikować odpowiednią metodę wykrywania wzrostu drobnoustrojów. Drobnoustroje wyizolowane z zanieczyszczonych jednostek powinny być, kiedy jest to wykonalne,

identyfikowane do poziomu gatunku, aby możliwe było określenie prawdopodobnego źródła zanieczyszczenia.

9.44. Napełnione jednostki APS powinny być inkubowane bez zbędnej zwłoki, aby osiągnąć jak najlepszy odzysk potencjalnego zanieczyszczenia. Wybór warunków i czasu trwania inkubacji powinien być naukowo uzasadniony i zatwierdzony w celu zapewnienia odpowiedniej czułości metody wykrywania zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

9.45. Po zakończeniu inkubacji należy:

- i. kontrolować napełnione podczas APS jednostki przez personel, który został odpowiednio przeszkolony i ma kwalifikacje do wykrywania zanieczyszczeń mikrobiologicznych (kontrola powinna być przeprowadzana w warunkach umożliwiających wykrycie wszelkich zanieczyszczeń mikrobiologicznych);
- ii. przeprowadzić pozytywną kontrolę napełnionych jednostek poprzez inokulację odpowiednimi zestawami organizmów referencyjnych i reprezentatywnych miejscowych izolatów.

9.46. Celem APS powinien być brak wzrostu drobnoustrojów we wszystkich inkubowanych jednostkach. Uzyskanie wzrostu w pojedynczej jednostce powinno skutkować negatywnym wynikiem APS i podjęciem następujących działań:

- i. wszczęcie postępowania wyjaśniającego prowadzącego do ustalenia najbardziej prawdopodobnej przyczyny pierwotnej;
- ii. określenie i wdrożenie odpowiednich środków korygujących;
- iii. przeprowadzenie wystarczającej liczby udanych, kolejnych powtórzeń APS (zwykle minimum 3) w celu udowodnienia, że proces ponownie jest w stanie kontroli;
- iv. niezwłoczny przegląd wszystkich odpowiednich zapisów aseptycznego wytwarzania od ostatniego pozytywnie zakończonego APS, przy czym wynik przeglądu powinien obejmować ocenę ryzyka utraty sterylności produktów w seriach wytworzonych od ostatniego pozytywnie zakończonego APS, a postępowanie wyjaśniające powinno objąć wszystkie serie, które nie zostały wprowadzone do obrotu (każda decyzja dotycząca zmiany statusu zwolnienia powinna być podjęta na podstawie wyniku postępowania wyjaśniającego);
- v. wszystkie produkty, które zostały wytworzone na linii, dla której uzyskano negatywny wynik APS, należy poddać kwarantannie do czasu ustalenia przyczyny takiego wyniku;

- vi. jeżeli w wyniku działań wyjaśniających określono przyczynę pierwotną negatywnego wyniku APS związaną z postępowaniem operatora, należy podjąć środki ograniczające działania tego operatora do czasu jego ponownego przeszkolenia i rekwalfikacji;
- vii. wznowienie wytwarzania dopuszczalne jest tylko po pozytywnym zakończeniu ponownej walidacji procesu aseptycznego.

9.47. Wszystkie procesy APS powinny być w pełni udokumentowane i obejmować bilans liczby opakowań objętych testem i odrzuconych (np. jednostek napełnionych, inkubowanych i jednostek niepoddanych inkubacji). Dokumentacja powinna zawierać uzasadnienie dotyczące jednostek napełnionych, a nie poddanych inkubacji. Należy odnotować wszystkie interwencje przeprowadzone podczas APS, w tym czas rozpoczęcia i zakończenia każdej interwencji oraz identyfikację osób wykonujących te czynności. Wszystkie dane z monitoringu mikrobiologicznego oraz z innych badań powinny być zarejestrowane w zapisie wytwarzania serii APS.

9.48. Proces APS może zostać przerwany tylko w okolicznościach opisanych w procedurach, tak aby zapewnić jednakowe postępowanie dla serii komercyjnych i APS. W każdym takim przypadku należy udokumentować przeprowadzone postępowanie wyjaśniające.

9.49. Proces aseptyczny powinien podlegać powtórzeniu w zakresie wstępnej walidacji, gdy:

- i. specyficzny proces aseptyczny nie był prowadzony przez dłuższy czas;
- ii. nastąpiła zmiana w procesie, sprzęcie, procedurach lub środowisku wytwarzania, która mogła potencjalnie wpłynąć na proces aseptyczny, lub wprowadzono nowe pojemniki na produkty lub zmianę w zestawie pojemnika i jego zamknięcia.

## **10. Kontrola jakości**

10.1. Powinien być dostępny personel z odpowiednim przeszkoleniem i doświadczeniem w zakresie mikrobiologii, zapewnienia jałowości oraz znajomości procesów w celu wsparcia ustalonych działań związanych z wytwarzaniem, systemem monitorowania środowiska i wszelkich postępowaniań oceniających wpływ czynników mikrobiologicznych na bezpieczeństwo produktu sterylnego.

10.2. Specyfikacje surowców, materiałów i produktów powinny obejmować wymagania mikrobiologiczne, cząstek, endotoksyn lub pirogenów, jeżeli wynika to z monitoringu lub CCS.

10.3. Badanie bioburdenu należy przeprowadzić w przypadku każdej serii, zarówno dla produktu napełnionego aseptycznie, jak i produktów sterylizowanych końcowo, a wyniki należy uwzględnić w ramach końcowego przeglądu zapisów serii. Należy określić limity bioburdenu bezpośrednio przed końcowym filtrem sterylizującym lub końcowym procesem sterylizacji, na podstawie skuteczności stosowanej metody sterylizacji. Należy pobrać próby reprezentatywne dla najgorszego przypadku (np. na koniec czasu wstrzymania procesu). W przypadku ustawienia parametrów sterylizacji na poziomie gwarantującym całkowite zniszczenie drobnoustrojów („overkill”) dla produktów poddanych sterylizacji końcowej należy monitorować bioburden w określonych odstępach czasowych.

10.4. W przypadku produktów, dla których właściwy organ zatwierdził zwalnianie parametryczne, należy opracować uzupełniający program monitorowania bioburdenu napełnionego produktu przed sterylizacją. Przed rozpoczęciem cyklu sterylizacji należy przeprowadzić badanie bioburdenu dla każdej serii. Miejsca pobierania próbek napełnionych jednostek przed sterylizacją powinny opierać się na najgorszym przypadku i być reprezentatywne dla serii. Należy zidentyfikować organizmy wykryte podczas badania bioburdenu i określić ich wpływ na skuteczność procesu sterylizacji. W stosownych przypadkach należy monitorować poziom endotoksyn lub pirogenów.

10.5. Badanie jałowości przeprowadzone na produkcie końcowym należy uważać jedynie za ostatni z szeregu krytycznych środków kontroli, potwierdzających, że produkt jest jałowy. Badanie to nie może być wykorzystane do zapewnienia, że produkt jest jałowy, jeżeli nie zostały spełnione ustalone warunki, procedury lub parametry walidacyjne. Badanie jałowości powinno być zwalidowane dla danego produktu.

10.6. Badanie jałowości należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych. Próby pobrane do badania jałowości powinny być reprezentatywne dla całej serii. W szczególności powinny obejmować próby pobrane z części serii uznanych za najbardziej narażone na ryzyko zanieczyszczenia, np. w przypadku produktów:

- i. które zostały napełnione aseptycznie, próby powinny obejmować pojemniki napełnione na początku i na końcu serii (należy rozważyć pobranie dodatkowych prób, na podstawie oceny ryzyka, np. po interwencjach krytycznych);
- ii. które zostały poddane sterylizacji termicznej w pojemnikach bezpośrednich, pobrane próby powinny być reprezentatywne dla lokalizacji najgorszego przypadku (np.

z potencjalnie najchłodniejszej lub najwolniej nagrzewającej się części każdego załadunku);

iii. liofilizowanych – należy pobrać próby z różnych załadunków liofilizatora.

Uwaga: Jeżeli końcowa seria powstała z szarż (np. z oddzielnych załadunków sterylizatora produktu sterylizowanego termicznie), należy pobrać próby na badanie jałowości z każdej szarży i przeprowadzić badanie jałowości z każdej szarży. Należy również rozważyć przeprowadzenie oddzielnych badań dla innych parametrów produktu końcowego.

10.7. W przypadku niektórych produktów uzyskanie wyniku badania jałowości przed zwolnieniem serii może nie być możliwe ze względu na zbyt krótki okres ważności produktu. W takich przypadkach, w celu ograniczenia zidentyfikowanego ryzyka, jest wymagana udokumentowana ocena i uzasadnienie stosowanego procesu wytwarzania oraz przeprowadzenie dodatkowego monitorowania lub przeprowadzenie badań alternatywnymi metodami.

10.8. Żaden proces odkażania zewnętrznych powierzchni opakowań próbek na badanie jałowości (np. z zastosowaniem nadtlenu wodoru, promieniowania ultrafioletowego) nie powinien mieć negatywnego wpływu na wynik badania lub miarodajność próby.

10.9. Podłoża hodowlane stosowane w badaniu produktu powinny przed użyciem zostać poddane kontroli jakości zgodnie z wymaganiami określonymi w obowiązującej monografii odpowiedniej farmakopei. Podłoża stosowane do monitorowania środowiska i APS należy przed użyciem zbadać pod kątem żywności, wykorzystując naukowo uzasadnioną i wyznaczoną grupę drobnoustrojów referencyjnych oraz odpowiednie reprezentatywne drobnoustroje wyizolowane ze środowiska wytwarzania. Kontrola jakości podłoży zwykle powinna być wykonywana przez użytkownika końcowego. Wszelkie poleganie na badaniach wykonanych w ramach działań zleczanych na zewnątrz lub na badaniach podłoży przez dostawców powinno być uzasadnione, w tym przypadku należy szczegółowo ocenić warunki transportu i wysyłki.

10.10. W ramach zwolnienia serii produktu należy przeglądać dane z monitorowania środowiska i dane dotyczące trendów generowane dla sklasyfikowanych obszarów. Powinna być dostępna pisemna procedura opisująca działania, które należy podjąć w przypadku wykrycia, że dane z monitorowania środowiska odbiegają od trendu lub przekraczają ustalone limity. Dla produktów o krótkim terminie ważności dane środowiskowe z okresu wytwarzania mogą nie być dostępne. W takich przypadkach ocena zgodności powinna obejmować przegląd

ostatnich dostępnych danych. Wytwórcy tych produktów powinni rozważyć zastosowanie szybkich, alternatywnych metod.

10.11. Tam, gdzie w procesach wytwarzania ogólnie stosowane są szybkie i zautomatyzowane metody mikrobiologiczne, metody te powinny zostać zwalidowane dla danych produktów lub procesów.