

## **Poglavlje 3**

### **Prostorije i oprema**

#### **NAČELO**

Prostorije i oprema moraju da budu smješteni, dizajnirani, konstruisani, prilagođeni i održavani u skladu operativnim aktivnostima koje se vrše. Njihov raspored i dizajn moraju da budu prilagođeni potrebi minimiziranja rizika od greške i obezbjeđenju efektivnog čišćenja i održavanja u cilju sprečavanja unakrsne kontaminacije, nakupljanja prašine i prljavštine, kao i svakog mogućeg štetnog uticaja na kvalitet lijeka.

#### **PROSTORIJE**

##### ***Opšti dio***

3.1 Prostorije su smještene u sredini koja je, uzimajući u obzir i mjere zaštite proizvodnje, najmanje rizična u pogledu kontaminacije polaznih materijala ili gotovih lijekova.

3.2 Prostorije se pažljivo održavaju obezbjeđujući da popravke i održavanje ne predstavljaju nikakvu opasnost po kvalitet lijeka. Prostorije se čiste i gdje je primjenljivo dezinfikuju prema detaljnim pisanim procedurama.

3.3 Osvjetljenje, temperatura, vlažnost i ventilacija su odgovarajući i bez štetnog, direktnog ili indirektnog uticaja, kako na lijekove u toku njihove proizvodnje i skladištenja, tako i na ispravno funkcionisanje opreme.

3.4 Prostorije su dizajnirane i opremljene na način koji maksimalno sprečava ulazak insekata ili drugih štetočina.

3.5 Preduzimaju se koraci za sprečavanje ulaska neovlašćenih lica. U prostorijama za proizvodnju, skladištenje i kontrolu kvaliteta prednost prolaza ne mogu da imaju lica koja u njima ne rade.

##### ***Proizvodni prostor***

3.6 Unakrsna kontaminacija se sprečava za sve lijekove odgovarajućim dizajnom i operativnim aktivnostima u prostorima za proizvodnju. Mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije su srazmjerne rizicima. Za procjenu i kontrolu rizika primjenjuju se načela upravljanja rizikom kvaliteta.

Zavisno od nivoa rizika, može biti potrebno da se za neke lijekove odrede namjenske prostorije i oprema za proizvodnju i/ili aktivnosti pakovanja, u cilju kontrole rizika od tih lijekova.

Namjenski prostor za proizvodnju je potreban ako lijek predstavlja rizik iz sljedećih razloga:

- i) rizik ne može da se adekvatno kontroliše operativnim i/ili tehničkim mjerama;
- ii) naučni podaci iz toksikoloških procjena ne podržavaju rizik koji može da se kontroliše (npr. alergijski potencijal visoko senzibilizirajućih polaznih materijala kao što su beta laktami), ili

iii) limiti relevantnih rezidua, izvedeni na osnovu toksikološke procjene, ne mogu da se na zadovoljavajući način odrede validiranim analitičkim metodama.

Detaljnije uputstvo dato je u Poglavlju 5 i Aneksima 2, 3, 4, 5 i 6.

3.7 Prostorije su raspoređene na način koji omogućava proizvodnju u područjima logično povezanim u skladu sa redosledom operativnih aktivnosti i potrebnom nivou čistoće.

3.8 Adekvatnost radnog i skladišnog prostora u procesu omogućava uredno i logično pozicioniranje opreme i polaznih materijala na način koji minimizira rizik od zamjene različitih lijekova ili njihovih sastojaka, da bi se izbjegla unakrsna kontaminacija i minimizirao rizik od propusta ili pogrešne primjene bilo kog koraka u proizvodnji ili kontroli.

3.9 Tamo gde su polazni i materijali za pakovanje, međuproizvodi ili poluproizvodi (*bulk*) izloženi ambijentalnim uslovima, unutrašnje površine (zidovi, pod i plafon) su glatke, bez oštećenja i pukotina, ne dozvoljavaju prosipanje čestica i omogućavaju lako i efektivno čišćenje i po potrebi dezinfekciju.

3.10 Cijevi, osvjetljenje, ventilacija i druge prateće instalacije su dizajnirane i smještene tako da se izbjegne stvaranje udubljenja koja su teška za čišćenje. Ako je moguće, dostupni su za održavanje sa spoljašnje strane proizvodnih područja.

3.11 Slivnici su adekvatnih dimenzija i sa zaštićenim odvodom. Otvoreni kanal se izbjegavaju gdje je moguće, a ako su potrebni moraju da budu plitki kako bi se olakšalo čišćenje i dezinfekcija.

3.12 Proizvodni prostor se oprema efektivnom ventilacijom i opremom za kontrolu protoka vazduha (uključujući i kontrolu temperature i gde je potrebno i vlažnosti i filtracije), koji su odgovarajući i z aljekove kojima se rukuje i za operativne aktivnosti postupke koji se u prostoru sprovode, kao i za spoljašnju sredinu.

3.13 Razmjeravanje polaznih materijala se obavlja u posebnim prostorijama za mjerenje, dizajniranim z atakvu upotrebu.

3.14 U slučajevima kada dolazi do stvaranja prašine (npr. tokom uzorkovanja, razmjeravanja, miješanja i drugih proizvodnih aktivnosti, kao i pakovanja praškastih lijekova) preduzimaju se posebne mjere kako bi se izbjegla unakrsna kontaminacija i olakšalo čišćenje.

3.15 Prostorije za pakovanje lekova su posebno dizajnirane i raspoređene da se izbjegne miješanje ili unakrsna kontaminacija.

3.16 Proizvodna područja su dobro osvijetljena, posebno gdje se vrši vizuelna kontrola na liniji.

3.17 Kontrola u procesu može da se se vrši u proizvodnom području ako ne nosi bilo kakav rizik za proizvodnju.

### ***Prostori za skladištenje***

3.18 Prostori za skladištenje su dovoljnog kapaciteta da bi se omogućilo uredno skladištenje različitih kategorija polaznih materijala i lijekova: polaznih i materijala za pakovanje,

međuproizvoda, poluproizvoda (*bulk*) i gotovih lijekova, lijekova u karantinu, odobrenih, odbijenih, vraćenih ili lijekovapovučenih iz prometa.

3.19 Prostori za skladištenje su dizajnirani ili prilagođeni tako da obezbeđuju dobre uslove skladištenja. Posebno su čisti i suvi, a temperatura se održava u okviru prihvatljivih temperaturnih granica. Ako se zahtijevaju posebni uslovi skladištenja (npr. temperatura, vlažnost), oni se obezbeđuju, kontrolišu i prate.

3.20 U prijemnom i prostoru za otpremanje, polazni materijali i lijekovi se štite od vremenskih uslova. Prostori za prijem su dizajnirani i opremljeni na način koji dozvoljava čišćenje kontejnera sa polaznim materijalima prije skladištenja, ako je potrebno.

3.21 Ako je karantin obezbijeđen skladištenjem u odvojenom području, taj prostor mora da bude jasno označen, a pristup dozvoljen samo ovlašćenim osobama. Bilo koji drugi sistem koji zamenjuje fizički karantin treba da obezbeđuje istu sigurnost.

3.22 Za uzorkovanje polaznih supstanci treba da se obezbedi odvojen prostor. U slučaju kada se uzorkovanje obavlja u delu prostora za skladištenje, potrebno je da se obavlja na način kojim se izbegava kontaminacija ili unakrsna kontaminacija.

3.23 Za skladištenje polaznih materijala ili gotovih lijekova koji su odbijeni, vraćeni ili povučeni iz prometa obezbeđuju se odvojeni prostori.

3.24 Visoko aktivni polazni materijali ili gotovi lijekovi skladište se u sigurnom i obezbijeđenom prostoru.

3.25 Štampani materijal za pakovanje smatra se kritičnim za usaglašenost lijeka i posebna pažnja treba da se poklanja sigurnom i obezbijeđenom skladištenju ovih materijala.

### ***Prostor za kontrolu kvaliteta***

3.26 Po pravilu, laboratorije za kontrolu kvaliteta su odvojene od proizvodnih područja. To je posebno važno za laboratorije za kontrolu bioloških i mikrobioloških proizvoda i radioizotopa, koje takođe treba da budu međusobno odvojene.

3.27 Laboratorije za kontrolu kvaliteta su dizajnirane da odgovaraju operativnim aktivnostima koje će se u njima vršiti. Obezbeđuje se dovoljno prostora da se izbjegne zamjena i unakrsna kontaminacija. Obezbeđuje se odgovarajući prostor za čuvanje uzoraka i zapisa.

3.28 Mogu da budu potrebne odvojene prostorije za zaštitu osjetljivih instrumenata od vibracija, električnih interferencija, vlažnosti itd.

3.29 Potrebni su posebni uslovi u laboratorijama u kojima se rukuje sa posebnim supstancama kao što su biološki ili radioaktivni uzorci.

### ***Pomoćne prostorije***

3.30 Pomoćne prostorije i prostorije za odmor su odvojene od drugih prostorija.

3.31 Garderobe, prostorije za pranje i toaleti su pristupačni i prilagođeni broju korisnika. Toaleti nisu direktno povezani sapodručjima za proizvodnju i skladištenje.

3.32 Radionice za održavanje su, ako je moguće, odvojene od proizvodnih područja. Ako su djelovi i alat smješteni u proizvodnom području, čuvaju se namjenskim sobama ili ormarima.

3.33 Prostorije za životinje su izolovane od ostalih područja sa odvojenim ulazom (pristupom za životinje) i ventilacijom.

## **OPREMA**

3.34 Oprema za proizvodnju je dizajnirana, smještena i održavana da odgovara njenoj namjeni.

3.35 Postupci popravki i održavanja ne smeju da predstavljaju opasnost po kvalitet proizvoda.

3.36 Proizvodna oprema je dizajnirana da može lako i temeljno da se očisti. Oprema se čisti prema detaljnoj, pisanoj proceduri i skladišti isključivo u čistom i suvom stanju.

3.37 Oprema za pranje i čišćenje se bira i koristi tako da ne predstavlja izvor kontaminacije.

3.38 Oprema se instalira na način koji sprečava svaki rizik od greške ili kontaminacije.

3.39 Oprema za proizvodnju ne smije da predstavlja opasnost po proizvod. Djelovi proizvodne opreme koji dolaze u kontakt sa lijekom ne smiju da budu reaktivni, dopunjujući ili upijajući u mjeri koja može da utiče na kvalitet lijeka i tako predstavlja opasnost.

3.40 Za proizvodne i kontrolne postupke se obezbjeđuju vage i drugi mjerni instrumenti odgovarajućeg opsega i preciznosti.

3.41 Oprema za mjerenja, vaganje, snimanju i kontrolu je kalibrisana i provjerena odgovarajućim metodama u definisanim vremenskim intervalima. O tim testiranjima vode se adekvatni zapisi.

3.42 Fiksirani cjevovodi su jasno obilježeni da pokažu sadržaj i ako je primjenjivo smjer protoka.

3.43 Cijevi za destilovanu, dejonizovanu i ako je primenljivo druge vrste vode se saniraju prema pisanoj proceduri koja detaljno utvrđuje akcione granice mikrobiološke kontaminacije i mjere koje se preduzimaju.

3.44 Neispravna oprema se, ako je moguće, izmješta iz proizvodnih i područja za kontrolu kvaliteta ili bar jasno obilježava kao neispravna.