

Aneks 1

Proizvodnja sterilnih lijekova

1 Područje primjene

Proizvodnja sterilnih lijekova pokriva širok spektar vrsta sterilnih proizvoda (aktivna supstanca, ekscipijens, materijal za primarno pakovanje i gotovi lijek), veličina pakovanja (od jednodoznih pakovanja do višedoznih pakovanja), procesa (od visoko automatizovanih sistema do ručnih procesa) i tehnologija (npr. biotehnologija, klasični sistemi za proizvodnju malih molekula i zatvoreni sistemi). Ovaj Aneks pruža opšte smjernice koje treba koristiti u kreiranju i kontroli objekata, opreme, sistema i procedura koje se koriste za proizvodnju svih sterilnih proizvoda primjenom principa upravljanja rizicima kvaliteta (QRM), kako bi se obezbijedilo da se u finalnom proizvodu spriječi kontaminacija mikrobima, česticama i endotoksinima/pirogenima.

QRM se na ovaj dokument primjenjuje u cjelosti, te na QRM, po pravilu, neće biti upućivano u pojedinačnim pasusima. Tamo gdje su navedena određena ograničenja, ili frekvencije, ili opsezi, njih treba smatrati minimalnim zahtjevom. Oni su navedeni zbog ranijeg iskustva stečenog u okviru regulative vezano za probleme koji su identifikovani i koji su uticali na bezbjednost pacijenata.

Svrha Aneksa je da pruži smjernice za proizvodnju sterilnih proizvoda. Međutim, neki od principa i smjernica, kao što su strategija kontrole kontaminacije, dizajn prostorija, klasifikacija čistih soba, kvalifikacija, validacija, monitoring i oblačenje osoblja, mogu se koristiti za podršku proizvodnji drugih proizvoda koji nijesu sterilni, kao što su određene tečnosti, kreme, masti i biološki međuproizvodi sa niskim biološkim opterećenjem, ali gdje se kontrola i smanjenje kontaminacije mikrobima, česticama i endotoksinima/pirogenima smatra važnim. Kada proizvođač odluči da primijeni uputstva iz ovog dokumenta na nesterilne proizvode, onda je potrebno da jasno dokumentuje koji su principi primijenjeni i dokaže usklađenost sa tim principima.

2 Načelo

2.1 Proizvodnja sterilnih proizvoda podliježe posebnim zahtjevima kako bi se smanjili rizici od mikrobiološke kontaminacije, kontaminacije česticama i endotoksinima/pirogenima. Sljedeće ključne oblasti je potrebno razmotriti:

- i. Prostorije, oprema i proces treba da budu na odgovarajući način dizajnirani, kvalifikovani i/ili validirani i gdje je primjenljivo, podvrgnuti stalnoj verifikaciji u skladu sa relevantnim odjeljcima Smjernica dobre proizvođačke prakse (GMP). Upotrebu odgovarajućih tehnologija (npr. sistem barijera koje ograničavaju pristup (*Restricted Access Barrier System* (RABS)), izolatori, robotski sistemi, brze/alternativne metode i sistemi za kontinuirano praćenje) treba razmotriti kako bi se povećala zaštita proizvoda od potencijalnih stranih izvora mikrobiološke kontaminacije i kontaminacije česticama i endotoksinima/pirogenima, kao što su osoblje, materijali i okruženje i kako bi se brzo otkrili potencijalni zagađivači u okruženju i proizvodu.
- ii. Osoblje treba da bude odgovarajućih kvalifikacija, iskustva, obuka i ponašanja sa posebnim fokusom na principe uključene u zaštitu sterilnog proizvoda tokom procesa proizvodnje, pakovanja i distribucije.
- iii. Procesi i sistemi za praćenje za proizvodnju sterilnih proizvoda treba da budu dizajnirani, pušteni u rad, kvalifikovani, praćeni i redovno pregledani od strane osoblja sa odgovarajućim procesnim, inženjerskim i mikrobiološkim znanjem.
- iv. Sirovine i materijale za pakovanje treba adekvatno kontrolisati i ispitivati kako bi se obezbijedilo da su nivoi biološkog opterećenja i endotoksina/pirogena pogodni za upotrebu.

2.2 Procesima, opremom, objektima i proizvodnim aktivnostima treba da se upravlja u skladu sa principima upravljanja rizicima kako bi se obezbijedilo proaktivno sredstvo za identifikaciju, naučnu procjenu i kontrolu potencijalnih rizika po kvalitet. Kada se koriste alternativni pristupi, oni treba da budu podržani odgovarajućim obrazloženjem, procjenom rizika i ublažavanjem, i treba da ispunjavaju svrhu ovog Aneksa.

U prvom redu, prioriteti upravljanja rizikom po kvalitet treba da obuhvate odgovarajući dizajn postrojenja, opreme i procesa, zatim implementaciju dobro osmišljenih procedura, i na kraju primjenu sistema za praćenje kao elementa koji pokazuje da su dizajn i procedure pravilno sprovedene i da će nastaviti da funkcionišu u skladu sa očekivanjima. Samo praćenje, ili testiranje ne garantuju sterilnost.

2.3 Strategija kontrole kontaminacije (*Contamination Control Strategy (CCS)*) treba da se primijeni u cijelom postrojenju, kako bi se definisale sve kritične kontrolne tačke i procijenila efikasnost svih kontrola (dizajna, proceduralnih, tehničkih i organizacionih) i mjera praćenja koje se koriste za upravljanje rizicima po kvalitet i bezbjednost lijeka. Kombinovana strategija CCS treba da uspostavi robusno obezbjeđenje sprečavanja kontaminacije. CCS treba aktivno pregledati i, gdje je prikladno, ažurirati i treba da podstakne kontinuirano poboljšanje metoda proizvodnje i kontrole. Njena efikasnost treba da bude dio periodične revizije od strane menadžmenta. Tamo gdje već postoje kontrolni sistemi i njima se na odgovarajući način upravlja, oni možda neće zahtijevati zamjenu, ali oni treba da budu navedeni u CCS i neophodno je da budu jasne interakcije između sistema.

2.4 Kontrola kontaminacije i koraci preduzeti za minimiziranje rizika od mikrobiološke kontaminacije, kontaminacije česticama i endotoksinima/pirogenima uključuje niz međusobno povezanih događaja i mjera. Oni se obično procjenjuju, kontrolišu i prate pojedinačno, ali njihova kolektivna efikasnost treba da bude razmotrena zajedno.

2.5 Razvoj CCS zahtijeva detaljno tehničko i znanje o procesima. Potencijalni izvori kontaminacije mogu se pripisati mikrobiološkim i ćelijskim ostacima (npr. pirogen, endotoksin), kao i česticama (npr. staklo i druge vidljive i poluvidljive čestice). Elementi koji se razmatraju u okviru CCS treba da uključuju (ali nijesu ograničeni na):

- i. Dizajn pogona i procesa uključujući odgovarajuću dokumentaciju.
- ii. Prostorije i oprema.
- iii. Osoblje.
- iv. Pomoćni sistemi.
- v. Kontrole sirovina – uključujući inprocesne kontrole.
- vi. Pakovanje i sistemi za zatvaranje.
- vii. Odobrenje dobavljača – kao što su dobavljači ključnih komponenti, sterilizacije komponenti i sistema za jednokratnu upotrebu (SUS) i pružaoci kritičnih usluga.
- viii. Upravljanje povjerenim aktivnostima i dostupnost/prenos kritičnih informacija između strana, npr. ugovorne usluge sterilizacije.
- ix. Upravljanje rizikom procesa.
- x. Validacija procesa.
- xi. Validacija procesa sterilizacije.

- xii. Preventivno održavanje – održavanje opreme, pomoćnih sistema i prostorija (plansko i neplansko održavanje) prema standardu koji će obezbijediti da nema dodatnog rizika od kontaminacije.
- xiii. Čišćenje i dezinfekcija.
- xiv. Sistemi za praćenje – uključujući procjenu izvodljivosti uvođenja naučno opravdanih, alternativnih metoda koje optimizuju otkrivanje ambijentalne kontaminacije.
- xv. Mehanizmi prevencije – analiza trenda, detaljna istraga, utvrđivanje osnovnog uzroka, korektivne i preventivne akcije (CAPA) i potreba za sveobuhvatnim istražnim alatima.
- xvi. Kontinuirano poboljšanje zasnovano na informacijama izvedenim iz gore navedenog.

2.6 CCS treba da uzme u obzir sve aspekte kontrole kontaminacije sa stalnim i periodičnim pregledima koji rezultiraju ažuriranjima u okviru farmaceutskog sistema kvaliteta prema potrebi. Promjene u postojećim sistemima treba da se procijene u smislu bilo kakvog uticaja na CCS prije i poslije implementacije.

2.7 Proizvođač treba da preduzme sve potrebne korake i mjere predostrožnosti kako bi obezbijedio sterilnost proizvoda proizvedenih u njegovim pogonima. Za sterilnost ili druge aspekte kvaliteta ne treba isključivo da se oslanja na bilo koji završni proces ili ispitivanje gotovog proizvoda.

3 Farmaceutski sistem kvaliteta (POS)

3.1 Proizvodnja sterilnih proizvoda je složena aktivnost koja zahtijeva posebne kontrole i mjere za obezbjeđivanje kvaliteta proizvedenih proizvoda. Shodno tome, PQS proizvođača treba da obuhvati i odgovori na specifične zahtjeve proizvodnje sterilnih proizvoda i da obezbijedi da se sve aktivnosti efikasno kontrolišu tako da se rizik od kontaminacije mikrobima, česticama i endotoksinima/pirogenima u sterilnim proizvodima minimizuje. Pored PQS zahtjeva koji su detaljno navedeni u Poglavlju 1 GMP smjernica (Dio I – Osnovni zahtjevi za lijekove), PQS za proizvodnju sterilnih proizvoda takođe treba da obezbijedi sljedeće:

- i. Efikasan sistem upravljanja rizikom integrisan u sve oblasti životnog ciklusa proizvoda sa ciljem da se minimizuje mikrobiološka kontaminacija i da se obezbijedi kvalitet proizvedenih sterilnih proizvoda.
- ii. Proizvođač ima dovoljno znanja i stručnosti u vezi sa proizvedenim proizvodima i korišćenom opremom, inženjerskim i proizvodnim metodama koje utiču na kvalitet proizvoda.
- iii. Analiza osnovnog uzroka propusta procedura, procesa ili opreme vrši se na takav način da se rizik za proizvod pravilno identifikuje i razumije tako da se sprovedu odgovarajuće korektivne i preventivne mjere (CAPA).
- iv. Upravljanje rizikom se primjenjuje u razvoju i održavanju CCS, za identifikaciju, procjenu, smanjenje/eliminisanje (gdje je primjenljivo) i kontrolu rizika od kontaminacije. Upravljanje rizikom treba da bude dokumentovano i treba da uključuje obrazloženje za odluke donijete u vezi sa smanjenjem rizika i prihvatanjem preostalog rizika.
- v. Više rukovodstvo treba efikasno da nadgleda kontrolu tokom čitavog životnog ciklusa postrojenja i proizvoda. Ishod upravljanja rizikom treba redovno preispitivati kao dio tekućeg upravljanja kvalitetom, tokom izmjena, u slučaju značajnog novog problema i tokom periodičnog pregleda kvaliteta proizvoda.
- vi. Procesi povezani sa završnim operacijama, skladištenjem i transportom sterilnih proizvoda ne treba da ugroze sterilni proizvod. Aspekti koje treba uzeti u obzir uključuju: integritet kontejnera, rizike od kontaminacije i izbjegavanje degradacije obezbjeđivanjem da se proizvodi skladište i održavaju u skladu sa registrovanim uslovima skladištenja.

- vii. Osobe odgovorne za sertifikaciju/puštanje u promet sterilnih proizvoda imaju odgovarajući pristup podacima o proizvodnji i kvalitetu i posjeduju adekvatno znanje i iskustvo u proizvodnji sterilnih proizvoda i povezanih kritičnih karakteristika kvaliteta. Ovo se radi kako bi se takvim osobama omogućilo da utvrde da li su sterilni proizvodi proizvedeni u skladu sa prijavljenim specifikacijama i odobrenim postupkom i da li su traženog kvaliteta.

3.2 Sve neusaglašenosti, kao što su neuspješni testovi sterilnosti, odstupanja ambijentalnog monitoringa ili odstupanja od utvrđenih procedura treba da se adekvatno ispituju prije sertifikacije/puštanja serije u promet. Istraga bi trebala da utvrdi potencijalni uticaj na proces i kvalitet proizvoda, kao i da li su neki drugi procesi, ili serije potencijalno pogođeni. Razlog za uključivanje, ili isključivanje proizvoda, ili serije iz obima istrage treba da bude jasno opravdan i evidentiran.

4 Prostorije

4.1 Proizvodnju sterilnih proizvoda treba obavljati u odgovarajućim čistim sobama, u koje se ulazi kroz svlačionice koje služe kao vazdušni propusnici za osoblje i vazdušni propusnici za opremu i materijale. Čiste sobe i propusnici treba da se održavaju prema odgovarajućem standardu čistoće, a dovod vazduha treba da bude preko filtera odgovarajuće efikasnosti. Kontrole i monitoring treba da budu naučno opravdani i da omogućavaju efikasno procjenjivanje stanja ambijentalnih uslova u čistim sobama, propusnicima i transfernim komorama.

4.2 Različite operacije pripreme komponenti, pripreme proizvoda i punjenja treba obavljati uz odgovarajuće tehničke i operativne mjere razdvajanja u čistoj sobi, ili postrojenju kako bi se spriječilo miješanje i kontaminacija.

4.3 Barijere koje ograničavaju pristup (RABS), ili izolatori su korisni u obezbjeđivanju potrebnih uslova i minimiziranju mikrobiološke kontaminacije povezane sa direktnim ljudskim intervencijama u kritičnoj zoni. Njihovu upotrebu je potrebno razmotriti u CCS. Svaki alternativni pristup upotrebi RABS, ili izolatora treba da bude opravdan.

4.4 Za proizvodnju sterilnih proizvoda, postoje četiri klase čistih soba/zona.

Klasa A: Kritična zona za visokorizične postupke (linija za aseptičnu proizvodnju, zona punjenja, posuda za zatvarače, otvoreno primarno pakovanje ili pravljenje aseptičnih priključaka pod zaštitom *first air*). Obično takve uslove obezbjeđuje lokalizovana zaštita protoka vazduha, kao što su radni prostori sa jednosmjernim protokom vazduha unutar RABS ili izolatora. Održavanje jednosmjernog strujanja vazduha treba da bude demonstrirano i kvalifikovano u cijeloj zoni A klase čistoće vazduha. Direktna intervencija operatera (npr. bez zaštite barijere i tehnologije porta za rukavice) u zoni A klase čistoće vazduha treba da bude minimizirana odgovarajućim dizajnom proizvodnih prostorija, opreme, procesa i procedura.

Klasa B: Za aseptičnu pripremu i punjenje, ovo je okruženje čiste sobe za klasu A (ukoliko ne postoji izolator). Razlike vazdušnog pritiska je potrebno stalno pratiti. Čiste sobe niže klase čistoće vazduha u odnosu na B mogu se uzeti u obzir ukoliko se primjenjuje tehnologija izolatora (vidjeti odjeljak 4.20).

Klase C i D: Ovo su odgovarajuće klase čistoće za čiste sobe koje se koriste za obavljanje manje kritičnih faza u proizvodnji sterilnih proizvoda sa aseptičnim punjenjem ili kao okruženje za izolatore. Takođe se mogu koristiti za pripremu/punjenje terminalno sterilisanih proizvoda. (Pogledati odjeljak 8 za konkretne detalje o terminalnoj sterilizaciji).

4.5 U čistim sobama i kritičnim zonama, sve izložene površine treba da budu glatke, nepropusne i neoštećene, kako bi se minimizovalo osipanje, ili akumulacija čestica ili mikroorganizama.

4.6 Kako bi se smanjilo nakupljanje prašine i olakšalo čišćenje, ne bi trebalo da postoje udubljenja koja je teško očistiti, stoga izbočine, police, ormari i oprema treba da budu svedeni na minimum. Vrata treba da budu dizajnirana tako da se izbjegnu udubljenja koja se ne mogu očistiti. Klizna vrata iz ovog razloga nijesu poželjna.

4.7 Materijali koji se koriste u čistim sobama, kako u samoj konstrukciji sobe, tako i za predmete koji se koriste u sobi, treba da budu odabrani tako da se minimizira stvaranje čestica i da se omogući ponovna primjena sredstava za čišćenje, dezinfekciju i sporicidnih agenasa.

4.8 Plafoni treba da budu projektovani i premazani zaptivnim materijalom u cilju sprečavanja kontaminacije iz prostora iznad njih.

4.9 Sudopere i odvođe treba zabraniti u oblastima klasa A i B. U drugim čistim sobama, između mašina, ili lavaboa i odvođa treba postaviti vazdušne otvore. Podni odvođi u čistim sobama niže klase treba da budu opremljeni sifonima ili vodenim zaptivkama dizajniranim tako da se spriječi povratni tok i treba ih redovno čistiti, dezinfikovati i održavati.

4.10 Prenos opreme i materijala u i iz čistih soba i kritičnih zona jedan je od najvećih potencijalnih izvora kontaminacije. Sve aktivnosti koje mogu da ugroze čistoću čistih soba ili kritične zone treba da budu procijenjene i ako se ne mogu eliminisati, treba sprovesti odgovarajuće kontrole.

4.11 Prenos materijala, opreme i komponenti u oblasti klasa A ili B treba da bude izvršen u okviru jednosmjernog procesa. Gdje je moguće, predmete treba sterilisati i unijeti u ove prostore kroz sterilizatore u zidu sa dvostrukim krajem (npr. kroz autoklav sa dvostrukim vratima ili pećnicu/tunel za depirogenaciju). Kada sterilizacija nakon prenosa predmeta nije moguća, treba validirati i primijeniti postupak kojim se postiže isti cilj neunošenja kontaminacije (npr. efikasni proces dezinfekcije transfera, sistem za brzi prenos za izolatore ili, za gasovite ili tečne materijale, filter koji zadržava bakterije). Uklanjanje predmeta iz oblasti klasa A i B (npr. materijali, otpad, ekološki uzorci) treba da se izvrši u okviru posebnog jednosmjernog procesa. Ako to nije moguće, treba razmotriti vremensko razdvajanje kretanja (ulazni/izlazni materijal) po proceduri i sprovesti kontrolu kako bi se izbjegla potencijalna kontaminacija dolaznih predmeta.

4.12 Propusnici treba da budu tako dizajnirani i da se upotrebljavaju za kretanje materijala i osoblja između prostora različitih klasa čistoće vazduha tako da se obezbijedi fizičko razdvajanje i da se minimizuje mikrobiološka i čestična kontaminacija različitih prostora. Gdje god je to moguće, propusnici koji se koriste za kretanje osoblja treba da budu odvojeni od onih koji se koriste za kretanje materijala. Tamo gdje to nije praktično, trebalo bi razmotriti vremensko razdvajanje kretanja (osoblje/materijal) po proceduri. Propusnike treba efikasno ispirati filtriranim vazduhom, kako bi se obezbijedilo održavanje kvaliteta čiste sobe. Završna faza vazdušnog propusnika, u stanju „mirovanja“, treba da bude iste klase čistoće (žive i ukupne čestice) kao čista soba u koju vodi. Poželjna je upotreba posebnih svlačionica za ulazak i izlazak iz prostora B klase. Tamo gdje to nije praktično, trebalo bi razmotriti vremensko razdvajanje aktivnosti (ulazak/izlazak) po proceduri. Tamo gdje CCS ukazuje da je rizik od kontaminacije visok, treba koristiti posebne svlačionice za ulazak i izlazak iz proizvodnih prostorija. Vazdušne propusnike je potrebno projektovati na sljedeći način:

- i. Propusnici za osoblje: Prostori povećane čistoće koji se koriste za ulazak osoblja (npr. od područja klase D do područja klase C do područja klase B). Uopšteno govoreći, prostorije za pranje ruku treba da budu obezbijeđene samo u prvoj fazi svlačionice i ne treba da budu prisutne u svlačionicama koje direktno pristupaju oblasti klase B.
- ii. Propusnici za materijal: koriste se za prenos materijala i opreme.
 - Samo materijali i oprema koji su uvršteni u odobrenu listu i procijenjeni tokom validacije procesa transfera treba da se prenesu u oblasti klase A, ili B preko propusnika, ili prolaznih otvora. Oprema i materijali (namijenjeni za upotrebu u oblasti A) treba da budu zaštićeni kada prolaze kroz zonu klase B. Svi neodobreni predmeti koji zahtijevaju prenos treba da budu unaprijed odobreni kao izuzetak. Odgovarajuću procjenu rizika i mjere za ublažavanje treba primijeniti i evidentirati u skladu sa CCS proizvođača i treba da uključi specifičan program dezinfekcije i praćenja odobren od strane obezbjeđenja kvaliteta.
 - Transferni otvori treba da budu dizajnirani na način da zaštite ambijentalne uslove više klase, na primjer efikasnim ispiranjem sa aktivnim dovodom filtriranog vazduha.
 - Kretanje materijala, ili opreme iz nižeg, ili neklasifikovanog područja u čista područja više klase treba da bude predmet čišćenja i dezinfekcije u skladu sa rizikom i u skladu sa CCS.

4.13 Ulazna i izlazna vrata propusnika i transfernih komora (za materijal i osoblje) ne smiju da se otvaraju istovremeno. Za propusnike koji vode u oblasti klase A i B treba koristiti sistem za međusobno zaključavanje. Za propusnike koji vode u oblasti klase C i D, najmanje što se treba obezbijediti je sistem vizuelnog i/ili zvučnog upozorenja. Tamo gdje je potrebno da se održi razdvajanje oblasti, potrebno je uspostaviti vremensko odlaganje između zatvaranja i otvaranja zaključanih vrata.

4.14 Čiste sobe treba da budu snabdjevene filtriranim dovodom vazduha koji održava pozitivan pritisak i/ili protok vazduha u odnosu na okruženje niže klase u svim radnim uslovima i treba da efikasno ispira prostor. Susjedne prostorije različite klase treba da imaju razliku vazdušnog pritiska od najmanje 10 paskala (orijentaciona vrijednost). Posebnu pažnju treba posvetiti zaštiti kritične zone. Preporuke u vezi sa dovodom vazduha i pritiscima mogu da se modifikuju kada su u pitanju određeni materijali (npr. patogeni, visoko toksični ili radioaktivni proizvodi ili materijali koji sadrže žive viruse ili bakterije). Modifikacija može uključivati vazdušne propusnike sa pozitivnim, ili negativnim pritiskom koji sprečavaju da opasan materijal kontaminira okolna područja. Dekontaminacija objekata (npr. čiste sobe i sistemi za grijanje, ventilaciju i klimatizaciju (HVAC)) i tretman vazduha koji izlazi iz čiste oblasti, mogu biti neophodni za neke operacije. Tamo gdje se zahtijeva da vazduh ulazi u kritičnu zonu, izvor vazduha treba da bude iz oblasti iste, ili više klase.

4.15 Obrasci protoka vazduha unutar čistih soba i zona treba da se vizualizuju kako bi se pokazalo da nema prodora iz oblasti niže u oblasti više klase i da vazduh ne putuje iz manje čistih područja (kao što je pod) ili preko operatera, ili opreme koji mogu prenijeti kontaminaciju na područja više klase. Tamo gdje je potreban jednosmjerni protok vazduha, treba izvršiti vizuelne studije da bi se utvrdila usklađenost (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.19). Kada se napune, zatvoreni proizvodi se prenose u susjednu čistu prostoriju niže klase preko male izlazne tačke, a studije vizuelizacije protoka vazduha treba da pokažu da vazduh ne ulazi iz čistih soba niže klase u zonu klase B. Kada se pokaže da kretanje vazduha predstavlja rizik od kontaminacije čistog područja, ili kritične zone, treba primijeniti korektivne mjere, kao što je poboljšanje dizajna. Studije obrasca protoka vazduha treba da se izvode i u stanju mirovanja i tokom rada (npr. simulacija intervencija operatera). Trebalo bi da se zadrže video zapisi obrazaca protoka vazduha. Ishod studija vizuelizacije vazduha treba dokumentovati i uzeti u obzir prilikom uspostavljanja programa ambijentalnog monitoringa u pogonu.

4.16 Indikatori razlika u vazdušnom pritisku treba da budu postavljeni između čistih prostorija i/ili između izolatora i njihove pozadine. Zadate vrijednosti i kritičnost razlika vazdušnog pritiska treba uzeti u obzir u okviru CCS. Razlike vazdušnog pritiska identifikovane kao kritične treba kontinuirano

pratiti i bilježiti. Trebalo bi da postoji sistem upozorenja koji momentalno ukazuje i upozorava operatere na svaki kvar u dovodu vazduha, ili smanjenje razlika u vazдушnom pritisku (ispod postavljenih granica za one koji su identifikovani kao kritični). Signal upozorenja ne bi trebalo da bude poništen bez procjene i trebalo bi da postoji procedura koja definiše korake koje treba preduzeti kada se signal upozorenja oglasi. Ukoliko je podešeno odlaganje alarma, to treba da bude procijenjeno i opravdano u okviru CCS. Ostale razlike vazdušnog pritiska treba pratiti i bilježiti u redovnim intervalima.

4.17 Pogoni treba da budu projektovani tako da dozvoljavaju posmatranje proizvodnih aktivnosti izvan oblasti klase A i B (npr. kroz obezbjeđivanje prozora ili daljinskih kamera sa kompletnim pogledom na oblasti i procese, kako bi se omogućilo posmatranje i nadzor bez ulaska). Ovaj zahtjev treba uzeti u obzir prilikom projektovanja novih pogona, ili prilikom renoviranja postojećih.

Tehnologije barijera

4.18 Izolatori ili RABS, što su različite tehnologije, i sa njima povezani procesi, treba da budu dizajnirani tako da obezbijede zaštitu kroz odvajanje oblasti klase A od ambijentalnih uslova okolnih čistih soba. Opasnosti usljed unošenja, ili uklanjanja predmeta tokom obrade treba da budu svedene na najmanju moguću mjeru i podržane tehnologijama prenosa visokih sposobnosti, ili validiranim sistemima koji sprečavaju kontaminaciju u značajnoj mjeri i koji su odgovarajući za datu tehnologiju.

4.19 Dizajn tehnologije i korišćenih procesa treba da obezbijedi održavanje odgovarajućih uslova u kritičnoj zoni radi zaštite izloženog proizvoda tokom rada.

i. Izolatori:

- a. Dizajn otvorenih izolatora treba da obezbijedi uslove klase A čistoće vazduha sa zaštitom *first air* u kritičnoj zoni i jednosmjernim tokom vazduha koji struji iznad i dalje od izloženih proizvoda tokom proizvodnog procesa.
- b. Dizajn zatvorenih izolatora treba da obezbijedi uslove klase A odgovarajućom zaštitom za izložene proizvode tokom obrade. Tok vazduha ne mora da bude u potpunosti jednosmjernan u zatvorenim izolatorima gdje se izvode jednostavne operacije. Međutim, bilo kakav turbulentan protok vazduha ne bi trebalo da poveća rizik od kontaminacije izloženog proizvoda. Tamo gdje su linije za proizvodnju uključene u zatvorene izolatore, potrebno je obezbijediti uslove A klase čistoće vazduha sa zaštitom *first air* u kritičnoj zoni i jednosmjernim tokom vazduha koji struji iznad i dalje od izloženih proizvoda tokom proizvodnog procesa.
- c. Izolatori negativnog pritiska treba da se koriste samo kada je neophodno zadržavanje proizvoda (npr. radiofarmaceutski proizvodi), zbog čega je potrebno primijeniti specijalne mjere kontrole rizika kako bi se obezbijedilo da kritična zona ne bude ugrožena.

ii. RABS:

Dizajn RABS treba da obezbijedi uslove klase A jednosmjernim protokom vazduha i zaštitom *first air* u kritičnoj zoni. Treba održavati pozitivan protok vazduha od kritične zone do pratećeg okruženja.

4.20 Okruženje za izolatore ili RABS treba da obezbijedi da je rizik od prenosa kontaminacije sveden na najmanju moguću mjeru.

i. Izolatori:

- a. Okruženje za otvorene izolatore generalno treba da odgovara minimum klasi C. Neposredno okruženje za zatvorene izolatore treba da odgovara minimum klasi D. Odluka o klasifikaciji neposrednog okruženja treba da bude zasnovana na procjeni rizika i opravdana u CCS.
- b. Ključna razmatranja kada se vrši procjena rizika u okviru CCS izolatora treba da obuhvati (ali se ne ograničava na); program bio-dekontaminacije, stepen automatizacije, uticaj manipulacija rukavicama koje potencijalno mogu ugroziti zaštitu kritičnih tačaka procesa sa *first air*, uticaj potencijalnog gubitka integriteta barijere/rukavice, korišćeni mehanizmi prenosa i aktivnosti kao što su postavljanje, ili održavanje koje može zahtijevati otvaranje vrata prije konačne bio-dekontaminacije izolatora. Tamo gdje se identifikuju dodatni rizici u procesu, treba razmotriti višu klasu okruženja, izuzev ako to nije na odgovarajući način opravdano u CCS.
- c. Studije obrasca protoka vazduha treba da se sprovedu na interfejsima otvorenih izolatora kako bi se pokazalo odsustvo ulaska vazduha.

ii. RABS:

Okruženje za RABS koje se koriste za aseptičnu obradu treba da odgovara minimumu klase B, a studije obrasca protoka vazduha treba da se urade kako bi se pokazalo odsustvo prodiranja vazduha tokom intervencija, uključujući otvaranje vrata, ako je primjenljivo.

4.21 Treba dokazati da materijali koji se koriste za sisteme rukavica (i za izolatore i za RABS) imaju odgovarajuću mehaničku i hemijsku otpornost. Učestalost mijenjanja rukavica treba da bude definisana u okviru CCS.

i. Izolatori:

Za izolatore, ispitivanje propustljivosti sistema rukavica treba da se izvrši korišćenjem metodologije za koju je dokazano da je pogodna za zadatak i kritičnost. Ispitivanje treba obavljati u određenim intervalima. Uopšteno govoreći, ispitivanje integriteta rukavica treba da se vrši minimalno na početku i na kraju svake serije, ili kampanje. Dodatno ispitivanje integriteta rukavica može biti neophodno u zavisnosti od validirane dužine kampanje. Praćenje integriteta rukavica treba da uključi vizuelnu inspekciju povezanu sa svakom upotrebom i praćenje bilo kakve manipulacije koja može uticati na integritet sistema. Za aktivnosti ručne aseptične obrade gdje se proizvodi jedna jedinica ili mala serija, učestalost verifikacije integriteta može biti zasnovana na drugim kriterijumima, kao što su početak i kraj svake proizvodne sesije.

- a. Ispitivanje integriteta/curenja sistema izolatora treba da se vrši u definisanim intervalima.

ii. RABS:

RABS rukavice koje se koriste u oblasti klase A treba da budu sterilisane prije instalacije, a sterilizacija ili efektivna biološka dekontaminacija se vrše validiranim metodama prije svake proizvodne kampanje. Ako su tokom rada bile izložene ambijentalnim uslovima okruženja, nakon svakog izlaganja treba obaviti dezinfekciju korišćenjem odobrene metodologije. Rukavice treba vizuelno pregledati pri svakoj upotrebi, a ispitivanje integriteta treba vršiti u periodičnim intervalima.

4.22 Metode dekontaminacije (čišćenje i biodekontaminacija, i gdje je primjenljivo inaktivacija bioloških materijala) treba da budu na odgovarajući način definisane i kontrolisane. Proces čišćenja prije koraka bio-dekontaminacije je od suštinskog značaja; svi rezidui mogu inhibirati efikasnost procesa dekontaminacije. Takođe bi trebalo da budu dostupni dokazi koji pokazuju da upotrijebljena sredstva za čišćenje i biodekontaminaciju nemaju negativan uticaj na proizvod proizveden u okviru RABS, ili izolatora.

i. Za izolatore

Proces biološke dekontaminacije unutrašnjosti treba da bude automatizovan, validiran i kontrolisan u okviru definisanih parametara ciklusa i treba da uključi sporicidno sredstvo u odgovarajućem obliku (npr. u gasovitom ili isparenom obliku). Rukavice treba da budu ispružene sa razdvojenim prstima kako bi se obezbijedio kontakt sa agansom. Korišćene metode (čišćenje i sporicidna biodekontaminacija) treba da oslobode unutrašnje površine i kritičnu zonu izolatora od održivih mikroorganizama.

ii. Za RABS

Sporicidna dezinfekcija treba da uključi rutinsku primjenu sporicidnog agensa korišćenjem metode koja je validirana i za koju je dokazano da uključuje sve djelove unutrašnjih površina i koja obezbjeđuje odgovarajuće ambijentalne uslove za aseptičnu obradu.

Kvalifikacija čistih soba i opreme za čiste prostore

4.23 Oprema za čiste sobe i čist vazduh, kao što su jedinice za jednosmjerni protok vazduha (UDAF), RABS i izolatori, koji se koriste za proizvodnju sterilnih proizvoda, treba da budu kvalifikovani prema zahtijevanim ambijentalnim karakteristikama. Svaka proizvodna operacija zahtijeva odgovarajući nivo ambijentalne čistoće u operativnom stanju kako bi se smanjio rizik od kontaminacije proizvoda, ili materijala kojima se rukuje. Treba da se održavaju odgovarajući nivoi čistoće u stanju „mirovanja“ i stanja „u radu“.

4.24 Oprema za čiste sobe i čist vazduh treba da bude kvalifikovana korišćenjem metodologije u skladu sa zahtjevima iz Aneksa 15. Kvalifikacija čiste sobe (uključujući klasifikaciju) treba da se jasno razlikuje od operativnog ambijentalnog monitoringa.

4.25 Kvalifikacija opreme za čistu sobu i čist vazduh je sveobuhvatni proces procjene nivoa usklađenosti klasifikovane opreme za čistu sobu, ili čist vazduh sa namjeravanom upotrebom. Kao dio kvalifikacionih zahtjeva iz Aneksa 15, kvalifikacija opreme za čiste prostorije i čist vazduh treba da uključi (gdje je relevantno za dizajn/funkcionisanje instalacije) sljedeće:

- i. Ispitivanje propustljivosti i integriteta ugrađenog sistema filtera.
- ii. Testovi protoka vazduha – zapremina i brzina.
- iii. Ispitivanje razlike pritiska vazduha.
- iv. Test pravca strujanja vazduha i vizuelni prikaz.
- v. Mikrobiološka kontaminacija iz vazduha i sa površina.
- vi. Test mjerenja temperature.
- vii. Test relativne vlažnosti.

- viii. Test oporavka.
- ix. Ispitivanje propustljivosti.

Referenca za kvalifikaciju opreme za čiste sobe i čist vazduh može se naći u seriji standarda ISO 14644.

4.26 Klasifikacija čistih soba dio je kvalifikacije čistih soba i predstavlja način procjene nivoa čistoće vazduha u odnosu na specifikaciju za čistu sobu ili opremu za čiste prostore, mjerenjem ukupne koncentracije čestica. Aktivnosti klasifikacije treba da budu planirane i sprovedene kako bi se izbjegao bilo kakav uticaj na proces, ili kvalitet proizvoda. Npr., početna klasifikacija treba da se izvrši tokom simuliranih operacija, a reklasifikacija tokom simuliranih operacija, ili tokom simulacije aseptičnog procesa (*aseptic process simulation* (APS)).

4.27 Za klasifikaciju čistih soba treba da se izmjeri ukupan broj čestica veličine koja je jednaka ili veća od 0,5 i 5 μm . Ovo mjerenje se vrši u stanju mirovanja i u operacijama simulacije u skladu sa limitima navedenim u tabeli 1.

Tabela 1: Maksimalna dozvoljena ukupna koncentracija čestica za klasifikaciju

Klasa	Maksimum ukupnog broja čestica $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maksimum ukupnog broja čestica $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	U stanju mirovanja	U radu	U stanju mirovanja	U radu
A	3 520	3 520	Nije definisano (a)	Nije definisano (a)
B	3 520	352 000	Nije definisano (a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Nije prethodno određeno (b)	29 300	Nije prethodno određeno (b)

(a) Klasifikacija koja uključuje čestice od 5 μm se može uzeti u obzir kada je to naznačeno CCS, ili ranijim trendovima.

(b) Za klasu D, granice "u radu" nijesu unaprijed određene. Proizvođač treba da uspostavi te granice na osnovu procjene rizika i rutinskih podataka gdje je primjenjivo.

4.28 Za klasifikaciju čiste sobe, minimalni broj lokacija za uzorkovanje i njihovo pozicioniranje mogu se naći u ISO 14644 Dio 1. Za prostor i okruženje u kojem se vrši aseptični proces (oblasti klase A i B), dodatne lokacije za uzorkovanje treba uzeti u obzir i procijeniti sve kritične zone kao što su mjesto punjenja i posude sa zatvaračima za kontejnere. Kritične mjesta za proces se određuju dokumentovanim procjenom rizika i poznavanjem procesa i operacija koje će se obavljati u tom prostoru.

4.29 Klasifikaciju čiste sobe treba sprovesti i u stanju mirovanja i u radu.

- i. Stanje "u mirovanju" se definiše kao stanje u kome su svi pomoćni sistemi instalirani, uključujući sve operative HVAC sisteme, sa instaliranom glavnom proizvodnom opremom koja je navedena, ali koja nije u radnom režimu i bez prisustva osoblja u čistoj sobi.

- ii. Stanje "u radu" se definiše kao stanje u kome je čista soba kompletno instalirana, HVAC sistem je potpuno operativan, oprema je instalirana i funkcioniše u radnom režimu kako je definisao proizvođač, sa maksimalnim brojem prisutnog osoblja koje obavlja ili simulira rutinski operativni rad.
- iii. Granice ukupnog broja čestica date u Tabeli 1 za stanje mirovanja treba da se postignu nakon perioda „čišćenja“ po završetku operacija i čišćenja. Period "čišćenja" (orijentaciona vrijednost manja od 20 minuta) treba da se odredi tokom kvalifikacije čistih soba, da se dokumentuje i poštuje u postupcima za ponovno uspostavljanje kvalifikovanog stanja čistoće ukoliko je narušeno tokom rada.

4.30 Brzina strujanja vazduha koji se dovodi sistemom jednosmjernog protoka vazduha treba da bude jasno obrazložena u protokolu kvalifikacije uključujući lokaciju za mjerenje brzine vazduha. Brzinu vazduha treba projektovati, mjeriti i održavati kako bi se obezbijedilo da odgovarajuće jednosmjerno kretanje vazduha obezbjeđuje zaštitu proizvoda i otvorenih komponenti na radnom položaju (npr. gdje se obavljaju visokorizične operacije i gdje su proizvod i/ili komponente izloženi). Sistemi jednosmjernog protoka vazduha treba da obezbijede homogenu brzinu vazduha u rasponu od 0,36 – 0,54 m/s (orijentaciona vrijednost) na radnoj poziciji, osim ako je drugačije naučno obrazloženo u CCS. Studije vizuelizacije protoka vazduha treba da budu u korelaciji sa mjerenjem brzine vazduha.

4.31 Nivo mikrobiološke kontaminacije čistih soba treba da se odredi kao dio kvalifikacije čiste sobe. Broj lokacija za uzorkovanje treba da bude zasnovan na dokumentovanoj procjeni rizika i rezultatima dobijenim iz klasifikacije prostorija, studija vizuelizacije toka vazduha i procesa i operacija koje treba da se izvode u oblasti. Maksimalne granice za mikrobiološku kontaminaciju tokom kvalifikacije za svaku klasu su date u tabeli 2. Kvalifikacija treba da uključi i stanje mirovanja i „u radu“.

Tabela 2: Maksimalni dozvoljeni nivo mikrobiološke kontaminacije tokom kvalifikacije

Klasa	Uzorak vazduha CFU/m ³	Taložne ploče (prečnik 90 mm) CFU/4 sata ^(a)	Kontaktne ploče (prečnik 55 mm) CFU/ploča
A	Nema porasta		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) Taložne ploče treba da budu izložene tokom trajanja operacije i da se mijenjaju po potrebi nakon maksimalno 4 sata. Vrijeme izlaganja treba da se zasniva na studijama oporavka i ne bi trebalo da dozvoli isušivanje korišćenog medijuma.

Note 1: Za kvalifikaciju oblasti date klase treba koristiti sve metode navedene u tabeli za tu određenu klasu. Ako se ne koristi jedna od metoda prikazanih u tabeli, ili se koriste alternativne metode, to treba da bude obrazloženo.

Note 2: Ograničenja su u cijelom dokumentu izraženi u CFU. Ako se koriste različite, ili nove tehnologije koje predstavljaju rezultate na način različit od CFU, proizvođač treba da naučno opravda primijenjena ograničenja i poveže ih sa CFU, gdje je to moguće.

Note 3: Za kvalifikaciju odjeće osoblja treba da važe ograničenja za kontaktne ploče i otiske rukavica data u tabeli 6.

Note 4: Metode uzorkovanja ne bi trebalo da predstavljaju rizik od kontaminacije proizvodnih operacija.

4.32 Proces ponovne kvalifikacije čistih soba i opreme za čist vazduh treba da se sprovodi periodično prema definisanim procedurama i da uključi sljedeće:

- Klasifikaciju čistih soba (ukupna koncentracija čestica).
- Test integriteta završnih filtera.
- Mjerenje zapremine protoka vazduha.
- Verifikacija razlike vazdušnog pritiska među sobama.
- Test brzine protoka vazduha (Napomena: Za klase B, C i D test brzine vazduha treba da se izvrši u skladu sa procjenom rizika koja je dokumentovana kao dio CCS. Međutim, ovaj test je potreban za zone punjenja koje se snabdijevaju jednosmjernim protokom vazduha (npr. pri punjenju proizvoda koji se sterilisu na kraju procesa, ili kada je u pitanju neposredno okruženje klase A i RABS). Za klase sa nejednosmjernim protokom vazduha, test oporavka treba da zamijeni ispitivanje brzine).

Maksimalni vremenski interval za rekvalifikaciju oblasti klase A i B je 6 mjeseci.

Maksimalni vremenski interval za rekvalifikaciju oblasti C i D je 12 mjeseci.

Odgovarajuća rekvalifikacija koja se sastoji najmanje od gore navedenih testova takođe treba da se sprovede nakon završetka korektivnih radnji koje su sprovedene da bi se vratila usklađenost opreme, ili poboljšalo stanje postrojenja, ili nakon promjena opreme, postrojenja, ili procesa prema potrebi. Značaj promjene treba utvrditi kroz proces upravljanja promjenama. Primjeri promjena koje treba razmotriti uključuju sljedeće, ali nijesu ograničeni samo na to:

- i. Prekid kretanja vazduha koji utiče na rad instalacije.
- ii. Promjena dizajna čiste sobe, ili podešenih parametara HVAC sistema.
- iii. Posebno održavanje koje utiče na rad instalacije (npr. promjena završnih filtera).

Dezinfekcija

4.33 Dezinfekcija čistih soba je naročito važna. Potrebno ih temeljno očistiti i dezinfikovati u skladu sa pisanim programom. U cilju efikasnosti, potrebno je izvršiti prethodno čišćenje kako bi se uklonila površinska kontaminacija. Programi čišćenja treba da omoguće efikasno uklanjanje rezidua dezinfekcionog sredstva. Treba koristiti više od jedne vrste dezinfekcionih sredstava kako bi se, njihovom kombinacijom obezbijedilo efikasno djelovanje protiv bakterija i gljivica. Dezinfekcija treba da uključi periodičnu upotrebu sporocidnog sredstva. Praćenje treba redovno sprovoditi kako bi se procijenila efikasnost programa dezinfekcije i otkrile promjene u tipovima mikrobiološke flore (npr. organizmi otporni na režim dezinfekcije koji se trenutno koristi).

4.34 Proces dezinfekcije treba da bude validiran. Studije validacije treba da dokažu prikladnost i efikasnost dezinfekcionih sredstava u odnosu na specifičan način na koji se koriste i na vrstu površinskog materijala, ili reprezentativnog materijala ako je opravdano, i treba da podrže rokove upotrebe pripremljenih rastvora dezinfekcionih sredstava koji su u upotrebi.

Sredstva za dezinfekciju i deterdženti koji se koriste u oblastima klase A i B treba da budu sterilni prije upotrebe. Od dezinfekcionih sredstava koja se koriste u klasama C i D takođe se može zahtijevati da budu sterilni, kada je to određeno u CCS. Tamo gdje su dezinfekciona sredstva i deterdženti razrijeđeni/pripremljeni od strane proizvođača sterilnih proizvoda, to treba da bude urađeno na način da se spriječi kontaminacija i treba ih pratiti u smislu mikrobiološke kontaminacije. Rastvore treba čuvati u prethodno očišćenim kontejnerima (i sterilisati, gdje je primjenjivo) i treba ih čuvati samo tokom definisanog perioda. Ako se dezinfekciona sredstva i deterdženti isporučuju „gotovi“, rezultati iz

sertifikata analize, ili usklađenosti mogu biti prihvaćeni pod uslovom uspješne odgovarajuće kvalifikacije od strane dobavljača.

4.35 Tamo gdje se koristi fumigacija, ili dezinfekcija parom (npr. vodonik peroksid u obliku pare) čistih soba i povezanih površina, treba potvrditi efikasnost svakog sredstva za fumigaciju i disperzionog sistema.

5 Oprema

5.1 Pisani, detaljni opis dizajna opreme treba da bude dostupan (uključujući dijagrame procesa i instrumentacije, ukoliko je potrebno). On bi trebalo da bude dio početnog paketa kvalifikacije i da se redovno ažurira.

5.2 Zahtjevi za monitoring opreme treba da budu definisani u „specifikacijama zahtjeva korisnika“ tokom ranih faza razvoja i potvrđeni tokom kvalifikacije. Alarmantne događaje vezano za procese i opremu treba potvrditi i procijeniti radi određivanja trendova. Učestalost procjene alarma treba da bude zasnovana na njihovoj kritičnosti (kritični alarmi se odmah pregledaju).

5.3 Koliko god da je izvodljivo, oprema, prostor i usluge treba da budu projektovani i instalirani tako da se operacije, održavanje i popravke mogu obavljati van čiste sobe. Ako održavanje mora da se obavlja u čistoj sobi, a potrebni standardi čistoće i/ili asepsa ne mogu da se održavaju, onda treba razmotriti mjere predostrožnosti, kao što su ograničavanje pristupa radnom prostoru određenom osoblju, kreiranje jasno definisanih radnih protokola i procedura održavanja. Takođe treba razmotriti dodatno čišćenje, dezinfekciju i ambijentalni monitoring. Ako je potrebna sterilizacija opreme, treba je izvršiti, gdje god je to moguće, nakon potpunog ponovnog montiranja.

5.4 Proces čišćenja treba da bude validiran kako bi se:

- i. Uklonili svi ostaci koji bi štetno uticali na efikasnost korišćenog dezinfekcionog sredstva.
- ii. Na najmanju moguću mjeru svele hemijska, mikrobiološka i kontaminacija proizvoda česticama tokom samog procesa i prije dezinfekcije.

5.5 Kod aseptičnih procesa, djelove koji direktno i indirektno dolaze u kontakt sa proizvodom treba sterilisati. Djelovi u direktnom kontaktu sa proizvodom su oni kroz koje proizvod prolazi, kao što su igle za punjenje, ili pumpe. Djelovi koji su u indirektnom kontaktu sa proizvodom su djelovi opreme koji ne dolaze u kontakt sa proizvodom, ali mogu doći u kontakt sa drugim sterilizovanim površinama, čija je sterilnost ključna za ukupnu sterilnost proizvoda (npr. sterilizovani predmeti kao za zatvaranje bočica i vođice, i sterilisane komponente).

5.6 Sva oprema kao što su sterilizatori, sistemi za obradu vazduha (uključujući filtraciju vazduha) i sistemi za vodu treba da podliježu kvalifikaciji, praćenju i planiranom održavanju. Po završetku održavanja treba odobriti njihov povratak u upotrebu.

5.7 Tamo gdje treba obaviti neplansko održavanje opreme kritične za sterilnost proizvoda, treba da se izvrši i evidentira procjena potencijalnog uticaja na sterilnost proizvoda.

5.8 Transportna traka ne treba da prolazi kroz pregradu između prostora klase A ili B i proizvodnog prostora niže klase čistoće vazduha, osim ako se traka stalno sterilise (npr. u tunelu za sterilizaciju).

5.9 Brojači čestica, uključujući cijevi za uzorkovanje, treba da budu kvalifikovani. Preporučene specifikacije proizvođača treba uzeti u obzir za prečnik cijevi i radijuse savijanja. Dužina cijevi obično ne bi trebalo da bude duža od 1m, sem ukoliko je opravdano, a broj savijanja treba da bude sveden na najmanju moguću mjeru. Prenosni brojači čestica sa kratkom dužinom cijevi za uzorke treba da se koriste u svrhe klasifikacije. Glave za izokinetičko uzorkovanje treba da se koriste u sistemima sa jednosmjernim protokom vazduha. One treba da budu okrenute na odgovarajući način i pozicionirane što bliže kritičnoj lokaciji kako bi se obezbijedilo da uzorci budu reprezentativni.

6 Pomoćni sistemi

6.1 Priroda i obim kontrola koje se primjenjuju na pomoćne sisteme treba da budu srazmjerne riziku po kvalitet proizvoda koji je povezan sa datim pomoćnim sistemom. Uticaj treba utvrditi procjenom rizika i dokumentovati u okviru CCS.

6.2 Uopšteno govoreći, pomoćni sistemi višeg rizika su oni koji:

- i. Su u direktnom kontaktu sa proizvodom npr., voda za pranje i ispiranje, gas i para za sterilizaciju.
- ii. Kontaktni materijali koji na kraju postaju dio proizvoda.
- iii. Kontaktne površine koje dodiruju proizvod.
- iv. Na drugi način direktno utiču na proizvod.

6.3 Pomoćni sistemi treba da budu projektovani, instalirani, kvalifikovani, održavani, nadgledani i da se njima rukuje na način da se obezbijedi očekivano funkcionisanje.

6.4 Rezultati za kritične parametre i kritična svojstva kvaliteta visokorizičnih pomoćnih sistema treba da budu podvrgnuti redovnoj analizi trenda, kako bi se obezbijedilo da mogućnosti sistema ostanu odgovarajuće.

6.5 Zapise o instalaciji pomoćnog sistema treba voditi tokom životnog ciklusa sistema. Takvi zapisi treba da sadrže aktuelne crteže i šematske dijagrame, liste građevinskog materijala i specifikacije sistema. Obično važne informacije uključuju svojstva kao što su:

- i. Pravac toka cjevovoda, nagibi, prečnik i dužina.
- ii. Detaljne informacije rezervoara i sudova.
- iii. Ventili, filteri, odvodi, korisničke i tačke uzorkovanja.

6.6 Cijevi, kanali i druge instalacije ne bi trebale da se nalaze u čistim sobama. Ako je neizbježno, onda ih treba instalirati da se ne stvaraju udubljenja, nezaptivene otvore i površine koje se teško čiste. Instalacija treba da omogući čišćenje i dezinfekciju spoljne površine cijevi.

Sistemi za vodu

6.7 Postrojenje za prečišćavanje vode i sistemi za distribuciju treba da budu projektovani, izgrađeni, instalirani, pušteni u rad, kvalifikovani, nadgledani i održavani na način da se spriječi mikrobiološka kontaminacija i obezbijedi pouzdan izvor vode odgovarajućeg kvaliteta. Treba preduzeti mjere da se smanji rizik od prisustva čestica, mikrobiološka kontaminacije/proliferacije i endotoksina/pirogena (npr. nagib cijevi kojim se obezbjeđuje potpuna drenaža i izbjegavanje mrtvih uglova). Tamo gdje su filteri uključeni u sistem, posebnu pažnju treba posvetiti njihovom praćenju i održavanju. Proizvedena voda treba da bude u skladu sa važećom monografijom relevantne farmakopeje.

6.8 Sistemi za vodu treba da budu kvalifikovani i validirani tako da održavaju odgovarajuće nivoe fizičke,

hemijske i mikrobiološke kontrole, uzimajući u obzir uticaj sezonskih varijacija.

6.9 Protok vode treba da kruži kroz cijevi u sistemima za distribuciju vode kako bi se smanjio rizik od mikrobne adhezije i kasnijeg formiranja biofilma. Brzinu protoka treba utvrditi tokom kvalifikacije i rutinski je pratiti.

6.10 Voda za injekcije (WFI) treba da se proizvodi od vode koja ispunjava specifikacije definisane tokom procesa kvalifikacije, da se čuva i distribuirati na način koji minimizira rizik od mikrobiološkog rasta (npr. konstantnom cirkulacijom na temperaturi iznad 70°C). WFI treba da se proizvodi destilacijom, ili nekim ekvivalentnim postupkom. Ovo može uključivati reverznu osmozu u kombinaciji sa drugim odgovarajućim tehnikama, kao što su elektrodeionizacija (EDI), ultrafiltracija, ili nanofiltracija.

6.11 Tamo gdje su rezervoari za skladištenje WFI opremljeni filterima za ventilaciju za zadržavanje hidrofobnih bakterija, filteri ne bi trebalo da budu izvor kontaminacije, a integritet filtera se ispituje prije ugradnje i nakon upotrebe. Kontrole treba sprovoditi na način da se spriječi stvaranje kondenzacije na filteru (npr. zagrijevanjem).

6.12 Da bi se rizik od formiranja biofilma sveo na najmanju moguću mjeru, sterilizacija, dezinfekcija, ili obnove sistema za vodu treba da se sprovede prema unaprijed određenom rasporedu i kao korektivni postupak nakon dobijanja rezultata van granica, ili specifikacije. Dezinfekciju sistema za vodu hemikalijama treba da prati validirana procedura ispiranja. Vodu treba ispitivati nakon dezinfekcije/regeneracije. Rezultate hemijskog ispitivanja treba odobriti prije nego što se sistem za vodu vrati u upotrebu, a mikrobiološki, odnosno rezultati endotoksina verifikovani da su u okviru specifikacije i odobreni prije nego što se serije proizvedene korišćenjem vode iz sistema razmotre za sertifikaciju/puštanje u promet.

6.13 Trebalo bi da se vrši redovni stalni hemijski i mikrobiološki monitoring sistema za vodu, kako bi se obezbijedilo da voda i dalje ispunjava zahtjeve. Nivoi upozorenja treba da se zasnivaju na podacima o početnim kvalifikacijama i da se nakon toga periodično ponovo procjenjuju na osnovu podataka dobijenih tokom naknadnih rekvalifikacija, rutinskog praćenja i istraga. Pregled podataka tekućeg praćenja treba da se izvrši da bi se identifikovao bilo kakav negativan trend u performansama sistema. Programi uzorkovanja treba da odražavaju zahtjeve CCS i treba da obuhvataju sve ispuste i tačke korišćenja, u određenom intervalu, kako bi se obezbijedilo da se reprezentativni uzorci vode redovno dobijaju za analizu. Planovi uzoraka treba da se zasnivaju na kvalifikacionim podacima, treba da uzmu u obzir potencijalne najgore lokacije za uzorkovanje i da obezbijede da se svaki dan uključi najmanje jedan reprezentativni uzorak vode koja se koristi za proizvodne procese.

6.14 Alarmanтна odstupanja treba da se dokumentuju i pregledaju i da uključe istragu, kako bi se utvrdilo da li je odstupanje pojedinačni (izolovani) slučaj, ili rezultati ukazuju na neželjeni trend, ili pogoršanje sistema. Svako odstupanje treba istražiti da bi se utvrdili vjerovatni uzroci i svaki potencijalni uticaj na kvalitet proizvoda i proizvodnih procesa nastao kao rezultat upotrebe vode.

6.15 WFI sistemi treba da uključe sisteme za kontinuirano praćenje kao što su ukupni organski ugljenik (TOC) i provodljivost, jer oni mogu dati bolju indicaciju ukupnih performansi sistema od zasebnog uzorkovanja. Lokacije senzora treba da budu zasnovane na riziku.

Upotreba pare za direktnu sterilizaciju

6.16 Voda za napajanje generatora čiste pare treba da bude adekvatno prečišćena. Generatori čiste pare treba da budu projektovani, kvalifikovani i korišćeni na način da se obezbijedi da kvalitet proizvedene pare ispunjava definisane nivoe hemikalija i endotoksina.

6.17 Para koja se koristi kao direktni sterilišući agens treba da bude odgovarajućeg kvaliteta i ne bi trebalo da sadrži aditive na nivou koji bi mogao da izazove kontaminaciju proizvoda, ili opreme. Za generator koji daje čistu paru i koji se koristi za direktnu sterilizaciju materijala, ili površina koje su u kontaktu sa proizvodom (npr. predmeti od poroznog čvrstog materijala koji se sterilišu u autoklavu),

kondenzat pare treba da ispunjava zahtjeve važeće monografije za WFI relevantne farmakopeje (mikrobiološko ispitivanje nije obavezno za kondenzat pare. Treba da postoji odgovarajući raspored uzorkovanja, kako bi se obezbijedilo da se reprezentativna čista para dobija za analizu na redovnoj osnovi. Ostale aspekte kvaliteta čiste pare koja se koristi za sterilizaciju treba periodično procjenjivati u odnosu na validirane parametre. Ovi parametri treba da uključe sljedeće (osim ako nije drugačije obrazloženo): nekondenzujući gasovi, vrijednost suvoće (frakcija suvoće) i pregrijavanje.

Gasovi i vakuumski sistemi

6.18 Gasovi koji dolaze u direktan kontakt sa proizvodom/površinama kontaktnog materijala za pakovanje proizvoda treba da budu odgovarajućeg kvaliteta u pogledu zahtjeva za hemijske, čestične i mikrobiološke parametre. Svi relevantni parametri, uključujući sadržaj ulja i vode, treba da budu specificirani, uzimajući u obzir upotrebu i vrstu gasa, dizajn sistema za proizvodnju gasa i, gdje je primjenjivo, u skladu sa važećom monografijom relevantne farmakopeje, ili zahtjevom u pogledu kvaliteta proizvoda.

6.19 Gasove koji se koriste u aseptičnim procesima treba filtrirati kroz filter za sterilizaciju (sa nominalnom veličinom pora od maksimalno 0,22 µm) na mjestu korišćenja. Tamo gdje se filter koristi na nivou serije (npr. za filtriranje gasa koji se koristi za oblaganje aseptički napunjenih proizvoda), ili za ventilaciju suda, tada treba sprovesti ispitivanje integriteta filtera i provjeru rezultata kao dio procesa sertifikacije/puštanja u promet. Svaka prenosna cijev ili cjevovod koji se nalaze posle filtera konačnog stepena sterilizacije treba sterilisati. Kada se gasovi koriste u procesu, mikrobiološki monitoring gasa treba da se vrši periodično na korisničkom mjestu.

6.20 Tamo gdje povratni tok iz vakuumskog ili sistema pod pritiskom predstavlja potencijalni rizik za proizvod, trebalo bi da postoje mehanizmi koji sprečavaju povratni tok kada se vakuumski ili sistem pritiska isključi.

Sistemi za grijanje i hlađenje i hidraulični sistemi

6.21 Glavne stavke opreme povezane sa hidrauličkim sistemima, sistemima za grijanje i hlađenje treba, gdje je to moguće, da se nalaze izvan prostorije za punjenje. Trebalo bi da postoje odgovarajuće kontrole za sprečavanje prolivanja i/ili unakrsne kontaminacije povezane sa sistemima za fluide.

6.22 Svako propuštanje iz ovih sistema koje bi predstavljalo rizik za proizvod treba da se otkrije (npr. sistem indikacije za propuštanja).

Z Osoblje

7.1 Proizvođač treba da obezbijedi da postoji dovoljan broj osoblja, odgovarajuće kvalifikacije, obuka i iskustva u proizvodnji i ispitivanju sterilnih proizvoda, kao i u bilo kojoj od specifičnih proizvodnih tehnologija koje se koriste u proizvodnim operacijama, kako bi se obezbijedila usklađenost sa GMP koja se primjenjuje u proizvodnji i rukovanju sterilnim proizvodima.

7.2 U čistim sobama treba da bude prisutan samo minimalni broj neophodnog osoblja. Maksimalan broj operatera u čistim sobama treba odrediti, dokumentovati i razmotriti tokom aktivnosti kao što su početna kvalifikacija i APS, kako se ne bi ugrozilo obezbjeđenje sterilnosti.

7.3 Svo osoblje, uključujući i one koje obavljaju čišćenje, održavanje, nadgledanje i ono koje ima pristup čistim sobama, treba da prođu redovnu obuku, kvalifikaciju odjeće i procjenu u svim važnim aspektima relevantnim za pravilnu proizvodnju sterilnih proizvoda. Ova obuka treba da obuhvati osnovne elemente mikrobiologije i higijene, sa posebnim fokusom na praksu koja se odnosi na rad u čistim sobama, kontrolu kontaminacije, aseptičke tehnike i zaštitu sterilnih proizvoda (za one operatere koji ulaze u čiste sobe klase B i/ili rade u klasi A) i potencijalni uticaj na bezbjednost pacijenta ukoliko proizvod nije sterilan. Nivo obuke treba da bude određen na bazi kritičnosti vrste posla i prostora u kome osoblje radi.

7.4 Osoblje koje ima pristup oblastima klasa A i B treba da bude obučeno po proceduri za odijevanje i ponašanje u aseptičnim uslovima. Usklađenost sa procedurama za oblačenje u aseptičnim uslovima treba da bude potvrđena procjenom i periodičnom ponovnom procjenom najmanje jednom godišnje, i trebalo bi da uključuje i vizuelnu i mikrobiološku procjenu (koristeći lokacije za praćenje kao što su prsti u rukavicama, podlaktice, grudi i kapa (maska za lice/čelo). Očekivane granice vidjeti u odjeljku 9.30). Pristup bez nadzora u oblastima klasa A i B gdje se obavljaju, ili će se sprovoditi aseptični procesi treba da bude ograničen na odgovarajuće kvalifikovano osoblje, koje je prošlo procjenu odjeće i učestvovalo u uspješnom APS.

7.5 Nekvalifikovano osoblje ne bi trebalo da ulazi u čiste sobe klase B, ili klase A u radu. Ako je to potrebno u izuzetnim slučajevima, proizvođači treba da uspostave pisane procedure u kojima se navodi proces kojim se nekvalifikovano osoblje dovodi u oblasti klasa B i A. Ovlašćeno lice proizvođača treba da nadgleda nekvalifikovano osoblje i da procijeni uticaj aktivnosti koje obavljaju na čistoću prostora. Pristup ovih lica treba procijeniti i evidentirati u skladu sa PQS.

7.6 Trebalo bi da postoje sistemi kojima bi se osoblju onemogućio rad u čistim sobama, ili pristup bez nadzora što je zasnovano na aspektima koji uključuju tekuću procjenu i/ili identifikaciju lošeg trenda u okviru programa za praćenje osoblja, i/ili učešće u neuspjelom APS. Kada se jednom desi isključenje, ponovna obuka i kvalifikacija treba da budu sprovedene prije nego što se operateru dozvoli bilo kakvo dalje učešće u aseptičnim procesima. Za operatere koji ulaze u čiste sobe klase B ili obavljaju procese u klasi A, pomenuta ponovna kvalifikacija treba da uključi razmatranje učešća u uspješnom APS.

7.7 Visoki standardi lične higijene i čistoće su od suštinskog značaja za sprečavanje prekomjernog širenja, ili povećanog rizika od mikrobiološke kontaminacije. Osoblje uključeno u proizvodnju sterilnih proizvoda treba da bude upućeno da prijavi bilo koja specifična zdravstvena stanja, ili oboljenja koja mogu izazvati otpuštanje abnormalnog broja, ili vrsta kontaminenata i stoga onemogućuju pristup čistoj sobi. Zdravstvene uslove i radnje koje treba preduzeti u odnosu na osoblje koje bi moglo da predstavlja neprimjerenu mikrobiološke opasnost treba da obezbijedi imenovana kompetentna osoba i da se opiše u procedurama.

7.8 Osoblje koje je bilo angažovano u procesima prerade materijala ljudskog, ili životinjskog tkiva ili kultura mikroorganizama, osim onih koji se koriste u trenutnom proizvodnom procesu, ili bilo koje aktivnosti koje mogu imati negativan uticaj na kvalitet (npr. mikrobiološka kontaminacija), ne bi trebalo da ulazi u čista područja, osim ako se ne postupa u skladu sa jasno definisanim i efikasnim procedurama dekontaminacije i ulaska.

7.9 Nošenje ručnih satova, šminke, nakita, drugih ličnih predmeta kao što su mobilni telefoni i bilo kojih drugih nepotrebnih predmeta ne bi trebalo da budu dozvoljeni u čistim sobama. Elektronski uređaji koji se koriste u čistim sobama, npr. mobilni telefoni i tableti, koje proizvođač isporučuje isključivo za upotrebu u čistim sobama, mogu biti prihvatljivi ako su prikladno dizajnirani da omogućuju čišćenje i dezinfekciju srazmjerno klasi u kojoj se koriste. Upotreba i dezinfekcija takve opreme treba da bude uključena u strategiju CCS.

7.10 Oblačenje za čiste sobe i pranje ruku treba da bude u skladu sa pisanom procedurom koja je osmišljena da svede na najmanju moguću mjeru kontaminaciju odjeće čiste sobe, i/ili prenošenje kontaminanata u čiste prostore.

7.11 Odjeća i njen kvalitet treba da odgovaraju procesu i klasi radnog prostora. Treba se nositi na takav način da zaštiti proizvod od kontaminacije. Kada odabrana vrsta odjeće treba da obezbijedi zaštitu operatera od proizvoda, to ne bi trebalo da ugrozi zaštitu proizvoda od kontaminacije. Čistoću i integritet odjeće treba vizuelno provjeriti neposredno prije i poslije oblačenja. Integritet odjeće takođe treba provjeriti nakon izlaska.

Posebnu pažnju treba obratiti na sterilisanu odjeću i zaštitu za oči kako bi se obezbijedilo da je ista bila podvrgnuta postupku sterilizacije, da je u okviru svog definisanog vremena u kome se može smatrati sterilnom i da je izvršena vizuelna provjera cjelovitosti njenog pakovanja prije upotrebe. Odjeću za višekratnu upotrebu (uključujući zaštitu za oči) treba zamijeniti ako se identifikuje oštećenje, ili nakon određenog broja nošenja utvrđenom tokom studija kvalifikacije. Kvalifikacija odjevnih predmeta treba da uzme u obzir sve neophodne zahtjeve za testiranje odjeće, uključujući oštećenja na odjeći koja se ne mogu identifikovati samo vizuelnim pregledom.

7.12 Odjeću treba izabrati tako da se ograniči otpuštanje vlakana usljed kretanja operatera.

7.13 Opis tipične odjeće potrebne za svaku klasu dat je u nastavku:

- i. Klasa B (uključujući pristup/intervencije u klasi A): odgovarajuća odjeća namijenjena za nošenje ispod sterilizovanog odijela treba da se obuče prije oblačenja (vidjeti odjeljak 7.14). Treba imati odgovarajuće sterilisane, gumene, ili plastične rukavice bez praha dok se nosi sterilisana odjeća. Sterilna kapuljača treba da pokriva svu kosu, odnosno bradu i brkove i tamo gdje je odvojena od ostatka odijela, treba je uvući u okovratnik odijela. Treba nositi masku za lice i odgovarajuće naočare, kako bi se spriječilo raspršivanje čestica. Treba da se nosi odgovarajuća obuća (npr. čizme). Nogavice treba da budu uvučene u obuće. Rukave staviti u rukavice drugog para rukavica koje se nose preko onih koje su nošene tokom oblačenja odijela. Zaštitna odjeća praktično ne treba da otpušta vlakna ili čestice, i treba da zadrži čestice sa tijela. Tokom kvalifikacije odjeće treba procijeniti otpuštanje čestica i efikasnost zadržavanja čestica odjeće. Odjeća treba da bude spakovana i složena na takav način da omogući operaterima da se obuku bez kontakta sa spoljnom površinom odjeće i da spriječi da odjeća dodiruje pod.
- ii. Klasa C: Treba da se nosi zaštitna odjeća iz jednog ili dva dijela, koja je skupljena na zglobovima, i sa visokim okovratnikom, kao i odgovarajuća obuća ili nazuvci. Sa zaštitne odjeće i obuće praktično ne treba da otpadaju vlakna ili čestice.
- iii. Klasa D: Kosa, brada i brkovi treba da su pokriveni. Treba da se nose zaštitna odjeća i odgovarajuća obuća ili nazuvci. Treba preduzeti odgovarajuće mjere kako bi se izbjegla bilo kakva kontaminacija čistog prostora iz spoljašnje sredine.
- iv. Dodatni odjevni predmeti uključujući rukavice i masku za lice mogu biti potrebni u oblastima klase C i D kada se obavljaju aktivnosti koje se smatraju rizikom od kontaminacije, kako je definisano u CCS.

7.14 Oblačenje garderobe za čiste sobe treba da se izvodi u svlačionicama odgovarajućeg stepena čistoće, kako bi se obezbijedilo održavanje čistoće odjeće. Spoljašnja odjeća, uključujući čarape (osim donjeg veša) ne bi trebalo da se unose u svlačionice koje vode direktno u oblasti B i C. Jednodjelna, ili dvodjelna odijela, koja pokrivaju cijelu dužinu ruku i nogu, i čarape koje pokrivaju stopala, treba da se obuku prije ulaska u svlačionice za klase B i C. Odijela i čarape ne bi trebalo da predstavljaju rizik kontaminacije prostora za oblačenje, ili procese.

7.15 Svaki operater koji ulazi u klasu B ili A treba da bude u čistoj, sterilisanoj zaštitnoj odjeći (naočare i maske) odgovarajuće veličine pri svakom ulasku. Maksimalni period tokom kojeg se odjeća može nositi prije zamjene tokom smjene treba da se definiše kao dio kvalifikacije odjeće.

7.16 Rukavice treba redovno dezinfikovati tokom rada. Odjeću i rukavice treba odmah promijeniti ako se oštete i time predstavljaju rizik od kontaminacije proizvoda.

7.17 Čista odjeća za višekratnu upotrebu treba da se čisti u perionici veša koja je na odgovarajući način odvojena od proizvodnih operacija, korišćenjem kvalifikovanog procesa koji obezbjeđuje da odjeća nije oštećena i/ili kontaminirana vlaknima, ili česticama tokom ponovljenog procesa pranja. Prostorije za pranje veša koje se koriste ne bi trebalo da predstavljaju rizik od kontaminacije, ili unakrsne kontaminacije. Neodgovarajuće rukovanje i upotreba

odjeće može oštetiti vlakna i povećati rizik od otpuštanja čestica. Nakon pranja i prije pakovanja, odjevne predmete treba pregledati u smislu oštećenja i čistoće. Procese upravljanja odjećom treba procijeniti i odrediti kao dio programa kvalifikacije odjeće i treba da uključi maksimalan broj ciklusa pranja i sterilizacije.

7.18 Aktivnosti u čistim područjima koje nijesu od ključne važnosti za proizvodne procese treba da budu svedene na minimum, posebno kada su aseptične operacije u toku. Kretanje osoblja treba da bude sporo, kontrolisano i metodično, kako bi se izbjeglo prekomjerno rasipanje čestica i organizama usljed pretjerane aktivnosti. Operateri koji obavljaju aseptične procese treba da se pridržavaju aseptične tehnike u svakom trenutku, kako bi se spriječile promjene u strujanju vazduha koje bi mogle dovesti vazduh slabijeg kvaliteta u kritičnu zonu. Treba ograničiti kretanje u blizini kritične zone i izbjegavati ometanje putanje jednosmjernog (*first air*) strujanja vazduha. Pregled studija vizuelizacije protoka vazduha treba uzeti u obzir kao dio programa obuke.

8 Proizvodnja i specifične tehnologije

Terminalno sterilisani proizvodi

8.1 Priprema komponenti i materijala treba da se obavlja najmanje u čistoj sobi klase D, kako bi se ograničio rizik od kontaminacije mikrobima, endotoksinima/pirogenima i česticama, tako da je proizvod pogodan za sterilizaciju. Kada za proizvod postoji visok ili neuobičajen rizik od mikrobiološke kontaminacije (npr. kada proizvod aktivno potpomaže rast mikroorganizama, kada mora dugo da se čuva prije sterilizacije, ili kada proizvod nije moguće proizvoditi u potpunosti u zatvorenim sudovima), priprema treba da se vrši u prostoru klase C. Priprema masti, krema, suspenzija i emulzija treba da se vrši najmanje u okruženju klase C prije terminalne sterilizacije. Specifične smjernice u vezi sa terminalno sterilisanim veterinarskim lijekovima mogu se naći u Aneksu 4 GMP smjernica.

8.2 Primarno pakovanje i komponente za primarno pakovanje treba da se čiste korišćenjem validiranih procesa, kako bi se obezbijedilo da se kontaminacija česticama, endotoksinima/pirogenima i bioopterećenjem na odgovarajući način kontroliše.

8.3 Punjenje proizvoda za terminalnu sterilizaciju treba da se vrši najmanje u okruženju klase C.

8.4 Kada CCS strategija identifikuje da je proizvod pod neuobičajenim rizikom od kontaminacije iz okoline jer je, npr., proces punjenja spor, kontejneri imaju široko grlo, ili kada je potrebno da budu izloženi uticaju okruženja duže od nekoliko sekundi prije zatvaranja, punjenje treba da se vrši u prostoru klase A, u okruženju koje odgovara najmanje klasi C.

8.5 Prerada *bulk* rastvora treba da uključi korak filtracije sa filterom koji zadržava mikroorganizme, gdje je to moguće, kako bi se smanjili nivoi bioopterećenja i čestica prije punjenja finalnih kontejnera i trebalo bi da postoji maksimalno dozvoljeno vrijeme između pripreme i punjenja.

8.6 Primjeri procesa koji se provode u različitim klasama su prikazani u Tabeli 3.

Tabela 3: Primjeri operacija koje se vrše u različitim klasama čistoće dati su u tabeli

Klasa A	- Punjenje proizvoda, uz neuobičajeni rizik.
Klasa C	- Priprema rastvora, uz neuobičajeni rizik. - Punjenje proizvoda.
Klasa D	- Priprema rastvora i komponenata za sljedeće punjenje

Aseptična priprema i procesi

8.7 Aseptični proces treba da bude jasno definisan. Rizike povezane sa aseptičnim procesom, i sve povezane zahtjeve, treba identifikovati, procijeniti i na odgovarajući način kontrolisati. CCS treba da jasno definiše kriterijume prihvatljivosti za ove kontrole, zahtjeve za praćenje i provjeru njihove efikasnosti. Treba opisati i primijeniti metode i procedure za kontrolu ovih rizika. Prihvaćeni preostali rizici treba da budu formalno dokumentovani.

8.8 Mjere predostrožnosti za minimiziranje mikrobiološke, endotoksinske/pirogene kontaminacije i kontaminacije česticama treba preduzeti, u skladu sa CCS, tokom pripreme aseptičnog okruženja, tokom svih faza obrade (uključujući faze prije i poslije sterilizacije proizvoda u bulk-u), do momenta kad proizvod bude u svom finalnom zapečaćenom pakovanju. Prisustvo materijala koji mogu da stvore čestice i vlakna treba da se minimizira u čistim sobama.

8.9 Gdje je moguće, treba razmotriti upotrebu opreme kao što su RABS, izolatori ili drugi sistemi kako bi se smanjila potreba za kritičnim intervencijama u klasi A i minimizirao rizik od kontaminacije. Robotika i automatizacija procesa se takođe mogu smatrati odgovarajućim da eliminišu direktne ljudske kritične intervencije (npr. npr. tunel za suhu sterilizaciju, automatizovano punjenje liofilizatora, sterilizacija na licu mjesta).

8.10 Primjeri operacija koje treba da se izvode u različitim klasama dati su u Tabeli 4.

Table 4: Primjeri operacija i klasa za vršenje aseptične pripreme i procesa

Klasa A	- Aseptična montaža opreme za punjenje. - Konekcije napravljene u aseptičnim uslovima (gdje je izložena kontaktna površina sterilisanog proizvoda) koje se postavljaju poslije filtera za završnu/terminalnu sterilizaciju. Ove veze treba sterilisati parom na licu mjesta kad god je to moguće. - Aseptično sjedinjavanje i miješanje. - Dopuna sterilnih bulk proizvoda, kontejnera i zatvarača. - Uklanjanje i hlađenje nezaštićenih (npr. bez pakovanja) predmeta iz sterilizatora. - Postavljanje i transport sterilnih komponenti primarnog pakovanja u aseptičnu liniju za punjenje dok nijesu upakovane. - Aseptično punjenje, zatvaranje kontejnera kao što su ampule, zatvaranje bočica, prenos otvorenih, ili djelimično zatvorenih bočica. - Punjenje liofilizatora.
Klasa B	- Neposredno okruženje za klasu A (kada nije u izolatoru). - Prenosjenje ili postavljanje opreme, komponenti i pomoćnih predmeta za uvođenje u klasu A, dok su zaštićeni od okolnog okruženja.
Klasa C	- Priprema rastvora za filtriranje uključujući uzorkovanje i dispensiranje.
Klasa D	- Čišćenje opreme. - Rukovanje komponentama, opremom i priborom nakon čišćenja. - Sastavljanje očišćenih komponenti, opreme i pribora prije sterilizacije uz HEPA filtrirani protokom vazduha. - Montaža zatvorenih i sterilisanih SUS korišćenjem intrinzičnih sterilnih konektora.

8.11 Za sterilne proizvode kod kojih se konačna formulacija ne može filtrirati, treba uzeti u obzir sljedeće:

- i. Svu opremu koja dolazi u kontakt sa proizvodom i komponentama treba sterilisati prije upotrebe.
- ii. Sve sirovine ili međuproizvode treba sterilisati i aseptično dodavati.
- iii. Bulk rastvori, ili međuproizvodi treba da budu sterilisani.

8.12 Otvaranje, sklapanje i priprema sterilisane opreme, komponenti i pomoćnih sredstava u direktnom, ili indirektnom kontaktu sa proizvodom treba tretirati kao aseptični proces i izvoditi u klasi A sa okruženjem klase B. Postavljanje trake za punjenje i punjenje sterilnog proizvoda treba tretirati kao aseptični proces i izvoditi u klasi A sa okruženjem klase B. Kada se koristi izolator, okruženje treba da bude u skladu sa odjeljkom 4.20.

8.13 Priprema i punjenje sterilnih proizvoda kao što su masti, kreme, suspenzije i emulzije treba da se obavljaju u klasi A sa okruženjem klase B kada su proizvod i komponente izloženi okolini i proizvod nije naknadno filtriran (putem filtera za sterilizaciju), ili terminalno sterilisan. Kada se koristi izolator, ili RABS, okruženje treba da bude u skladu sa odjeljkom 4.20.

8.14 Aseptične veze treba da se uspostavljaju u klasi A sa okruženjem klase B, osim ako se naknadno ne sterilišu ili izvode sa intrinzičnim sterilnim konektorima koji minimizuju svaku potencijalnu kontaminaciju iz neposrednog okruženja. Intrinzični sterilni konektori treba da budu dizajnirani da umanje rizik od kontaminacije.

Kada se koristi izolator, okruženje treba da bude u skladu sa odjeljkom 4.20. Aseptične veze treba na odgovarajući način procijeniti i provjeriti njihovu efikasnost. Za zahtjeve u vezi sa intrinzičnim sterilnim konektorima vidjeti odjeljke 8.129 i 8.130.

8.15 Aseptične manipulacije (uključujući neintrinzične sterilne konektore) treba minimizovati korišćenjem inženjerskih dizajnerskih rešenja kao što je prethodno sastavljena i sterilizovana oprema. Kad god je to izvodljivo, cijevi i oprema koji su u kontaktu sa proizvodom, treba da budu prethodno sastavljeni i sterilisani na licu mjesta.

8.16 Trebalo bi da postoji lista dozvoljenih i kvalifikovanih intervencija, kako inherentnih tako i korektivnih, do kojih može doći tokom proizvodnje (vidjeti odjeljak 9.34). Intervencije treba pažljivo osmisliti kako bi se obezbijedilo da je rizik od kontaminacije okruženja, procesa i proizvoda efikasno smanjen. Proces osmišljavanja intervencija treba da uključi svaki uticaj na protok vazduha i kritične površine i proizvode. Inženjerska rješenja treba koristiti kad god je to moguće kako bi se minimizovalo uključivanje operatera tokom intervencije. U svakom trenutku treba nadgledati aseptičnu tehniku, uključujući odgovarajuću upotrebu sterilnih alata za operacije. Procedure u kojima se navode vrste inherentnih i korektivnih intervencija i način na koji se one sprovode treba prvo da se procijene kroz upravljanje rizikom i APS i da se redovno ažuriraju. Nekvalifikovane intervencije treba koristiti samo u izuzetnim okolnostima, uzimajući u obzir rizike povezane sa intervencijom i uz ovlašćenje jedinice za kvalitet. Detalji sprovedene intervencije treba da budu predmet procjene rizika, evidentirani i potpuno ispitani u skladu sa PQS proizvođača. Sve nekvalifikovane intervencije treba temeljno procijeniti od strane odjeljenja za kvalitet i uzeti u obzir tokom raspoređivanja serije.

8.17 Intervencije i zastoji treba da budu evidentirani u zapisniku serije. Svako zaustavljanje, ili intervencija na traci treba da bude adekvatno dokumentovana u evidenciji serije uz podatke o vremenu, trajanju događaja i uključenim operaterima (pogledati odjeljak 9.34).

8.18 Trajanje svakog aspekta aseptične pripreme i obrade treba da bude minimizovano i ograničeno na definisano i validirano maksimalno vrijeme, uključujući:

- i. Vrijeme zadržavanja između čišćenja, sušenja i sterilizacije opreme, komponenti i kontejnera.
- ii. Vrijeme zadržavanja sterilisane opreme, komponenti i kontejnera prije upotrebe i tokom punjenja/montaže.
- iii. Vrijeme zadržavanja za dekontaminirano okruženje, kao što je RABS, ili izolator prije upotrebe.
- iv. Vrijeme između početka pripreme proizvoda i njegove sterilizacije, ili filtriranja kroz filter koji zadržava mikroorganizme (ako je primjenjivo), do kraja aseptičnog procesa punjenja. Za svaki proizvod treba da postoji maksimalno dozvoljeno vrijeme koje uzima u obzir njegov sastav i propisan način skladištenja.
- v. Vrijeme zadržavanja sterilisanih proizvoda prije punjenja.
- vi. Vrijeme aseptične obrade.
- vii. Vrijeme punjenja.

8.19 Osoblje sa ekspertizom u oblasti aseptične obrade treba redovno da nadgleda aseptične operacije (uključujući APS), kako bi se verifikovalo ispravno sprovođenje operacija, uključujući ponašanje operatera u čistoj sobi i ukoliko ih ima, ispravile neadekvatne prakse.

Finalizacija sterilnih lijekova

8.20 Otvorene kontejnere primarnog pakovanja je potrebno održavati u uslovima klase A sa odgovarajućim okruženjem za tehnologiju kao što je opisano u odjeljku 4.20. (vidjeti odjeljak 8.126).

8.21 Finalne kontejnere je potrebno zatvoriti odgovarajućim validiranim metodama.

8.22 Ukoliko se finalni kontejneri sterilnih proizvoda zatvaraju zatapanjem, npr. primjenom tehnologije uduvavanja-punjenja-zatapanja (*Blow-Fill-Seal* (BFS)), formiranja-punjenja-zatapanja (*Form-Fill-Seal* (FFS)), uključujući kesice male i velike zapremine za proizvode za parenteralnu upotrebu (SVP&LVP), staklene ili plastične ampule, neophodno je da se kritični parametri i varijabilni parametri koji utiču na integritet zaptivke procjenjuju, definišu, efikasno kontrolišu i prate tokom operacija. Staklene ampule, BFS jedinice i kontejneri male zapremine (≤ 100 ml) koji se zatvaraju zatapanjem treba da budu podvrgnuti 100 % ispitivanju integriteta primjenom validiranih metoda. Za kontejnere velike zapremine (>100 ml) koji se zatvaraju zatapanjem, redukovano uzorkovanje može biti prihvatljivo ukoliko je naučno opravdano i zasnovano na podacima koji pokazuju dosljednost postojećeg procesa i visok nivo kontrole procesa. Treba napomenuti da se vizuelna provjera ne smatra prihvatljivom metodom ispitivanja integriteta.

8.23 Treba uzeti uzorke proizvoda kod kojih se koriste sistemi drugačiji od zatapanja i provjeriti njihov integritet korišćenjem validiranih metoda. Učestalost ispitivanja treba da se zasniva na znanju o kontejneru i sistemu zatvaranja koji se koriste. Treba koristiti naučno opravdan plan uzorkovanja. Veličina uzimanja uzoraka treba da uzme u obzir informacije o dobavljačima, specifikacije komponenti za pakovanje i samom procesu.

8.24 Kontejneri zatvoreni pod vakuumom treba da se testiraju na održavanje vakuuma nakon odgovarajućeg unaprijed određenog perioda prije sertifikacije/puštanja u promet i tokom roka trajanja.

8.25 Validacija integriteta zatvarača kontejnera treba da uzme u obzir sve zahtjeve za transport ili isporuku koji mogu negativno da utiču na integritet kontejnera (npr. dekompresijom, ili ekstremnim temperaturama).

8.26 Kada oprema za pričvršivanje kapica može da stvori velike količine neživih čestica, treba preduzeti mjere za sprečavanje kontaminacije česticama, kao što je postavljanje opreme na fizički odvojenom mjestu sa adekvatnim odvodom vazduha.

8.27 Pričvršćivanje kapica na bočice kod aseptički napunjenih proizvoda može se sprovesti kao aseptični proces korišćenjem sterilisanih čepova, ili kao čist proces van zone aseptičke obrade. U slučaju drugog pristupa, bočice treba da budu zaštićene uslovima klase A do tačke napuštanja aseptičnog područja obrade, a nakon toga zatvorene bočice treba da budu zaštićene dovodom vazduha klase A, sve dok se poklopac ne utisne. Pozadinsko okruženje za snabdijevanje vazduhom klase A treba najmanje da ispunjava zahtjeve klase D. Tamo gdje je zatvaranje ručni proces, trebalo bi da se izvodi pod uslovima klase A, ili u odgovarajuće dizajniranom izolatoru, ili u klasi A sa pozadinom B klase.

8.28 Tamo gdje se pričvršćivanje kapica na bočice kod aseptički napunjenih proizvoda sprovodi kao čist proces sa zaštitom za dovod vazduha klase A, bočice sa nedostajućim, ili pomjerenim čepovima treba odbaciti prije zatvaranja. Trebalo bi da postoje odgovarajuće kvalifikovane, automatizovane metode za detekciju visine čepa.

8.29 Kada je kod pozicije pričvršćivanja kapica neophodna intervencija operatera, treba sprovesti odgovarajuće tehnološke i organizacione mjere kako bi se spriječio direktan kontakt sa bočicama i minimizovala mikrobiološka kontaminacija. RABS i izolatori mogu biti odgovarajući način za obezbjeđivanje ovih uslova.

8.30 Napunjene kontejnere parenteralnih proizvoda treba individualno provjeravati na čestičnu kontaminaciju, ili na druge nedostatke. Klasifikacija i kritičnost nedostataka treba da se odrede tokom kvalifikacije i na osnovu rizika i prethodnog znanja. Faktori koje treba razmotriti uključuju, ali nijesu ograničeni na, potencijalni uticaj nedostataka na pacijenta i put primjene. Treba kategorisati različite tipove nedostataka i analizirati performanse serije. Serije sa neuobičajenim nivoima nedostataka, u poređenju sa rutinskim brojem nedostataka za proces (zasnovane na rutinskim i trendovskim podacima), treba istražiti. Trebalo bi da se kreira i vodi baza nedostataka koja obuhvata sve poznate klase. Bazu nedostataka treba koristiti za obuku osoblja za proizvodnju i obezbjeđenje kvaliteta. Kritični nedostaci ne bi trebalo da se identifikuju tokom naknadnog uzorkovanja i inspekcije prihvatljivih kontejnera. Svaki kritični nedostatak identifikovan naknadno treba da pokrene istragu, jer ukazuje na moguću neuspješno obavljenu prethodnu inspekciju.

8.31 Kada se inspekcija obavlja ručno, treba je obaviti pod odgovarajućim i kontrolisanim uslovima osvjetljenja i pozadine. Nivoi inspekcije treba da budu na odgovarajući način kontrolisani i kvalifikovani. Operateri koji obavljaju inspekciju treba da budu podvrgnuti provjeri vida (sa sočivima, ukoliko ih imaju) najmanje jednom godišnje. Provjera treba da se izvrši korišćenjem odgovarajućih uzoraka iz proizvođačeve baze nedostataka i uzimajući u obzir najgore moguće slučajeve (npr. vrijeme inspekcije, brzina trake gdje se proizvod prenosi do operatera putem transportnog sistema, veličina kontejnera, ili zamor) i treba da uključi rezultate provjere vida. Ometanje operatera treba svesti na najmanju moguću mjeru i treba praviti česte pauze od inspekcije odgovarajućeg trajanja.

8.32 Tamo gdje se koriste automatizovane metode inspekcije, proces treba da bude validiran da bi se otkrili poznati nedostaci (koji mogu uticati na kvalitet, ili bezbjednost proizvoda) i da bude jednak, ili bolji od metoda ručne inspekcije. Performanse opreme treba ispitati korišćenjem reprezentativnih defekata prije pokretanja i u redovnim intervalima tokom čitave serije.

8.33 Rezultate inspekcije treba evidentirati i pratiti tipove i broj nedostataka. Nivoi odbijanja za različite tipove nedostataka takođe treba da se prate na osnovu statističkih principa. Uticaj na proizvod na tržištu treba da se procijeni kao dio istrage kada se uoče negativni trendovi.

Sterilizacija

8.34 Ukoliko je moguće, gotov proizvod treba da bude terminalno sterilisan primjenom validiranog i kontrolisanog procesa sterilizacije budući da se na ovaj način pruža veće obezbjeđenje sterilnosti u odnosu na validirani i kontrolisani postupak sterilne filtracije i/ili aseptični postupak proizvodnje. Ukoliko proizvod ne može da bude podvrgnut terminalnoj sterilizaciji, treba razmotriti primjenu terminalne termičke obrade nakon aseptičnog procesa u kombinaciji sa aseptičnim procesom kako bi se dobilo povećano obezbjeđenje sterilnosti.

8.35 Odabir, dizajn i lokacija opreme i ciklusa/programa koji se koristi za sterilizaciju treba da budu zasnovani na naučnim principima i podacima koji pokazuju ponovljivost i pouzdanost procesa sterilizacije. Sve parametre treba definisati, a ukoliko su kritični, treba ih kontrolisati, pratiti i evidentirati.

8.36 Svi sterilizacioni procesi treba da budu validirani. Validacione studije treba da uzmu u obzir sastav proizvoda, uslove čuvanja i maksimalno vrijeme između početka pripreme proizvoda ili materijala koji se sterilizuje i njegove sterilizacije. Prije usvajanja bilo kog procesa sterilizacije, neophodno je da se validira njegova pogodnost za određeni proizvod i opremu, efikasnost u kontinuiranom postizanju željenih uslova sterilizacije u svakom dijelu bilo kog tipa tovara podvrgnutog postupku, i to fizičkim mjerenjima i biološkim indikatorima (BI), ukoliko je primjenljivo. Da bi sterilizacija bila efikasna, neophodno je da kompletan proizvod i površine opreme i dijelovi opreme budu podvrgnuti zahtijevanom tretmanu i postupku, što može da se postigne odgovarajućim dizajnom procesa.

8.37 Posebnu pažnju treba obratiti kada usvojena metoda sterilizacije proizvoda nije opisana u važećem izdanju farmakopeje, ili kada se koristi za proizvod koji nije običan vodeni rastvor. Ukoliko je moguće, sterilizacija toplotom je metoda izbora.

8.38 Validirane pozicije šeme punjenja treba da se uspostave za sve postupke sterilizacije, i da budu predmet periodične revalidacije. Neophodno je razmotriti maksimalno i minimalno punjenje u okviru cjelokupne strategije validacije tovara.

8.39 Validacija procesa sterilizacije treba da bude pregledana i verifikovana u intervalima predviđenim na osnovu rizika. Neophodno je revalidirati cikluse sterilizacije toplotom sa učestalošću od najmanje jednom godišnje za šeme punjenja koji se smatraju najgorim slučajem. Ostale šeme punjenja treba da budu validirane učestalošću koja je opravdana u CCS.

8.40 Neophodno je uspostaviti i poštovati rutinske operativne parametre, npr. fizičke parametre i šeme punjenja za svaki postupak sterilizacije.

8.41 Neophodna je primjena mehanizama za identifikaciju ciklusa sterilizacije koji nije u skladu sa validiranim parametrima. Svaka neuspješna sterilizacija ili sterilizacija koja odstupa od validiranog procesa (npr. ima duže ili kraće faze kao što su ciklusi grijanja) treba da se istraži.

8.42 Neophodno je razmotriti postavljanje odgovarajućih bioloških indikatora (BI) na odgovarajućim lokacijama kao dodatnu metodu podrške validaciji procesa sterilizacije. Čuvanje i upotreba BI treba da bude u skladu sa uputstvom proizvođača. Ukoliko se BI koriste za podršku validaciji i/ili za praćenje procesa sterilizacije (npr. sa etilen oksidom), potrebno je ispitati pozitivne kontrole za svaki ciklus sterilizacije. Ukoliko se koriste BI, neophodno je preduzeti stroge mjere predostrožnosti da bi se izbjeglo prenošenje mikrobiološke kontaminacije u proizvodne ili druge postupke ispitivanja. Rezultati BI u izolaciji ne bi trebalo da prevladaju u odnosu na druge kritične parametre i elemente dizajna procesa.

8.43 Pouzdanost bioloških indikatora (BI) je važna. Dobavljači treba da budu kvalifikovani i uslovi transporta i skladištenja kontrolisani da se ne bi ugrozio kvalitet BI. Prije upotrebe nove šarže/serije BI, neophodno je provjeriti populaciju, kvalitet i identitet indikatorskog organizma šarže/serije. Za druge kritične parametre, npr. D-vrijednost, Z-vrijednost, obično se može koristiti Sertifikat za seriju koji dostavlja kvalifikovani dobavljač.

8.44 Treba da postoje jasni načini razlikovanja proizvoda, opreme i djelova koji su sterilisani od onih koji nijesu. Oprema kao što su korpe ili tacne koje se koriste za prenošenje proizvoda, kao i drugi predmeti i/ili djelovi opreme treba da budu jasno označeni (ili elektronski praćeni) nazivom proizvoda i brojem serije i naznakom da li su sterilisani ili ne. Indikatori kao što su traka za autoklav ili indikatori zračenja mogu se koristiti, ukoliko je primjenljivo, da se označi da li je serija (ili podserija materijala, komponente, oprema) prošla proces sterilizacije. Međutim, ovi pokazatelji samo pokazuju da je proces sterilizacije izvršen; oni ne ukazuju na sterilnost proizvoda ili dostizanje zahtijevanog nivoa obezbjeđenja sterilnosti.

8.45 Zapisi o sterilizaciji treba da postoje za svaki ciklus sterilizacije. Svaki ciklus treba da ima jedinstvenu identifikacionu oznaku. Usklađenost zapisa treba da bude provjerena i odobrena kao sastavni dio procesa sertifikovanja/puštanja serije lijeka u promet.

8.46 Ukoliko je potrebno, materijale, opremu i komponente treba sterilisati validiranim metodama koje odgovaraju specifičnom materijalu. Neophodno je obezbijediti odgovarajuću zaštitu nakon sterilizacije da bi se spriječila naknadna kontaminacija. Ukoliko se sterilisani predmeti ne koriste odmah nakon sterilizacije, treba da se odlože u odgovarajuću zapečaćenu ambalažu i da se odredi maksimalno vrijeme stajanja. U slučajevima kada je to potvrđeno, djelovi koji se odlažu u višeslojnu sterilnu ambalažu ne moraju da se čuvaju u čistoj sobi ukoliko integritet i spoljašnji oblik sterilnog pakovanja omogućuju da se predmeti lako dezinfikuju tokom transfera od strane operatera u prostor A klase čistoće vazduha (npr. upotrebom višestrukih sterilnih zaštitnih slojeva koji se mogu ukloniti pri svakom prelasku iz prostora niže u prostor više klase čistoće vazduha). Ukoliko se zaštita postiže čuvanjem u zapečaćenoj ambalaži, ovaj proces pakovanja treba da se izvrši prije sterilizacije.

8.47 Ukoliko se materijali, oprema, komponente i pomoćni pribor sterilisu u zapečaćenoj ambalaži, a zatim prenose u prostor A klase čistoće vazduha, ovo treba da se uradi primjenom odgovarajućih validiranih metoda (npr: propusnici ili transferne komore), uz prateću dezinfekciju spoljnih površina zapečaćene ambalaže. Neophodno je razmotriti i primjenu tehnologije porta za brzi prenos. Za ove metode treba dokazati efikasnu kontrolu potencijalnog rizika kontaminacije prostora A i B klase čistoće vazduha, kao i da je postupak dezinfekcije efikasan u smanjenju svake kontaminacije ambalaže do prihvatljivog nivoa za unošenje predmeta u prostor B i A klase čistoće vazduha.

8.48 Ukoliko se materijali, oprema, komponente i pomoćni pribor sterilisu u zapečaćenoj ambalaži ili kontejnerima, treba izvršiti kvalifikaciju pakovanja kako bi se minimizirao rizik od kontaminacije česticama, mikroorganizmima, endotoksinima/pirogenima ili hemikalijama i kako bi se dokazala kompatibilnost pakovanja sa izabranom metodom sterilizacije. Proces zaptivanja pakovanja treba da bude validiran. Validacija treba da uzme u obzir integritet sterilnog zaštitnog barijernog sistema, maksimalno vrijeme stajanja prije sterilizacije i maksimalni rok trajanja sterilnosti predmeta. Prije upotrebe, treba provjeriti integritet sterilnog zaštitnog barijernog sistema za svaki od sterilisanih predmeta.

8.49 Efikasan i validiran proces dezinfekcije i transfera treba da se primjenjuje za materijale, opremu, komponente i pomoćni pribor koji nijesu u direktnom ili indirektnom kontaktu sa proizvodom, i koji su neophodni za aseptičan proces ali koji ne mogu da se sterilisu. Nakon dezinfekcije, neophodno je zaštititi ove predmete u cilju sprečavanja naknadne kontaminacije. Ovi, kao i drugi predmeti koji predstavljaju potencijalne puteve kontaminacije, treba da budu uključeni u program ambijentalnog monitoringa.

Sterilizacija toplotom

8.50 Za svaki ciklus sterilizacije toplotom treba da se obezbijedi elektronski ili zapis u papirnoj formi, korišćenjem opreme odgovarajuće tačnosti i preciznosti. Sistem u svojim kontrolnim i nadzornim instrumentima treba da ima zaštitne i/ili rezervne sisteme za identifikovanje ciklusa koji nije u skladu sa validiranim zahtjevima parametara ciklusa i prekidanje ili otkazivanje ciklusa (npr. upotrebom duplih/dvostrukih sonde povezanih na nezavisne sisteme kontrole i praćenja).

8.51 Pozicije temperaturnih sonde koje se koriste za kontrolu i/ili zapisivanje treba odrediti tokom validacije i izabrati na osnovu dizajna sistema radi pravilnog zapisivanja i prikazivanja uslova rutinskog ciklusa. Validacione studije treba da budu osmišljene tako da pokažu prikladnost lokacija sonde za kontrolu i zapisivanje, i treba da uključuju verifikaciju funkcije i lokacije ovih sonde korišćenjem nezavisne sonde za praćenje koja se nalazi na istoj poziciji tokom validacije.

8.52 Cjelokupni tovar treba da dostigne zahtijevanu temperaturu prije nego što započne mjerenje vremena sterilizacije. Za cikluse sterilizacije koji se kontrolišu korišćenjem referentne sonde unutar tovara, neophodno je obratiti pažnju da temperaturna sonda u tovaru bude kontrolisana u okviru definisanog temperaturnog opsega prije početka ciklusa.

8.53 Nakon završetka faze visoke temperature ciklusa sterilizacije toplotom, neophodno je preduzeti mjere za sprečavanje kontaminacije sterilisanog materijala tokom hlađenja. Svaka tečnost ili gas za hlađenje koji dolaze u kontakt sa proizvodom ili sterilisanim materijalom treba da se sterilise.

8.54 U slučajevima u kojima je odobreno parametarsko puštanje serije u promet, neophodno je primijeniti robustan sistem na validaciju tokom životnog ciklusa proizvoda i rutinski monitoring proizvodnog procesa. Provjera ovog sistema vrši se periodično. Dodatne smjernice o parametarskom puštanju dostupne su u Aneksu 17.

Sterilizacija vlažnom toplotom

8.55 Sterilizacija vlažnom toplotom može da se postigne korišćenjem pare (direktan ili indirektan kontakt), ali uključuje i druge sisteme kao što su sistemi za pregrijavanje vode (kaskadni ili ciklusi utapanja) koji mogu da se koriste za kontejnere koji mogu biti oštećeni drugim dizajnom ciklusa (npr. kontejneri izrađeni tehnologijom uduvavanja-punjenja-zatapanja, plastične kese).

8.56 Predmeti koji se sterilišu, osim proizvoda u zatvorenim kontejnerima, treba da budu suvi, upakovani u zaštitni barijerni sistem koji omogućava uklanjanje vazduha i prodiranje pare i sprječava naknadnu kontaminaciju nakon sterilizacije. Svi dijelovi tovara treba da budu suvi nakon vađenja iz sterilizatora. Suvoća tovara potvrđuje se vizuelnom provjerom kao dio prihvatanja procesa sterilizacije.

8.57 Za praćenje procesa kod poroznih ciklusa (tvrđi predmeti) koriste se i bilježe vrijeme, temperatura i pritisak. Pregledom svakog sterilisanog predmeta provjerava se da li ima oštećenja, integritet ambalaže i vlaga, nakon vađenja iz autoklava. Svaki predmet za koji se utvrdi da nije odgovarajući za svoju namjenu treba da se ukloni iz proizvodnog prostora i treba sprovesti istragu.

8.58 Za autoklave koji mogu da obavljaju cikluse prevakuumske sterilizacije, temperatura treba da se bilježi na odvodu komore tokom trajanja sterilizacije. Mogu da se koriste i sonde tovara, kada je to prikladno, ali kontrolni sistem treba da ostane povezan sa validacijom tovara. Za sisteme sterilizacije vodenom parom "na mjestu", temperaturu treba bilježiti na odgovarajućim lokacijama za odvod kondenzata tokom trajanja sterilizacije.

8.59 Validacija poroznih ciklusa uključuje izračunavanje vremena postizanja ravnoteže, vremena izlaganja/ekspozicije, korelacije pritiska i temperature i opseg minimalne/maksimalne temperature tokom izlaganja. Validacija fluidnih ciklusa uključuje temperaturu, vrijeme i/ili F0. Za kritične procesne parametre treba definisati limite (uključujući odgovarajuća prihvatljiva odstupanja) koje treba potvrditi u okviru validacije sterilizacije i kriterijuma prihvatljivosti rutinskog ciklusa.

8.60 Ispitivanje propuštanja sterilizatora vrši se periodično (obično nedjeljno) kada je vakuumaska faza dio ciklusa ili kada se pritisak sistema nakon sterilizacije vraća na vrijednosti niže u odnosu na okolinu koja okružuje sterilizator.

8.61 Neophodno je da postoji adekvatno obezbijeđeno uklanjanje vazduha prije i tokom sterilizacije kada postupak sterilizacije uključuje pročišćavanje vazduha (npr. porozni tovar autoklava, komore liofilizatora). Ovo za autoklave treba da uključuje ciklus ispitivanja uklanjanja vazduha (obično se vrši na dnevnoj bazi) ili korišćenje sistema za detekciju vazduha. Tovari autoklava koji se sterilišu treba da budu dizajnirani tako da podržavaju efikasno uklanjanje vazduha i da imaju slobodan odvod kako bi se spriječilo nakupljanje kondenzata.

8.62 Izobličenje i oštećenje nečvrstih kontejnera koji se terminalno sterilišu, kao što su kontejneri proizvedeni tehnologijom uduvavanja-punjenja-zatapanja (*Blow-Fill-Seal*) ili formiranja-punjenja-zatapanja (*Form-Fill-Seal*) treba da se spriječi odgovarajućim dizajnom ciklusa i kontrolom (npr: podešavanjem odgovarajućeg pritiska, vrijednostima temperature grijanja i hlađenja i odgovarajućom šemom punjenja).

8.63 Ukoliko se za sterilizaciju koriste sistemi za vodenu paru "na mjestu" (npr. za fiksne cjevovode, sudove/kontejnere i komore za liofilizator), sistem treba da bude odgovarajućeg dizajna i validiran kako bi se obezbijedilo da svi djelovi sistema budu podvrgnuti potrebnom tretmanu. Praćenje temperature, pritiska i vremena vrši se na odgovarajućim lokacijama tokom rutinske upotrebe sistema kako bi se obezbijedilo da svi djelovi budu efikasno i ponovljivo sterilisani. Za ove lokacije treba dokazati da su reprezentativne i da su u korelaciji sa lokacijama koje se najsporije zagrijavaju tokom inicijalne i rutinske validacije. Nakon sterilizacije sistema vodenom parom "na mjestu", neophodno je da sistem ostane cjelovit i, ukoliko operacije zahtijevaju, da se održava pod pozitivnim pritiskom, odnosno da bude opremljen ventilacionim filterom za sterilizaciju prije upotrebe.

8.64 U ciklusima tečnih tovara u kojima se pregrijana voda koristi kao medij za prenos toplote, zagrijana voda treba kontinuirano da stiže do svih potrebnih kontaktnih tačaka. Studije inicijalne kvalifikacije treba da obuhvate temperaturno mapiranje cijelog tovara. Neophodno je da postoje rutinske provjere opreme kako bi se obezbijedilo da mlaznice (za uvođenje vode) nijesu začepljene i da u odvodima nema nečistoća.

8.65 Validacija sterilizacije tečnih tovara u autoklavu sa pregrijanom vodom treba da obuhvati temperaturno mapiranje cijelog tovara i studije prodiranja toplote i reproduktivnosti. Svi djelovi tovara treba da budu ravnomjerno zagrijani i da postignu željenu temperaturu u određenom periodu. Sonde za rutinsko praćenje temperature treba da budu u korelaciji sa pozicijama koje su utvrđene kao najgori slučaj tokom postupka kvalifikacije.

Sterilizacija suvom toplotom

8.66 Sterilizacija suvom toplotom koristi visoke temperature vazduha ili gasa za sterilizaciju proizvoda ili predmeta. Sterilizacija suvom toplotom je od posebne koristi za termičko uklanjanje kontaminanata otpornih na toplotu koje je teško ukloniti kao što su endotoksin/pirogen i često se koristi u pripremi komponenti za aseptično punjenje. Kombinacija vremena i temperature kojima su proizvod, komponente ili oprema izloženi treba da proizvede odgovarajući i ponovljiv nivo uništavanja/letalnosti i/ili inaktivacije/uklanjanja endotoksina/pirogena prilikom rutinskog rada u okviru utvrđenih limita. Proces može da se odvija u pećnici/suvom sterilizatoru ili u tunelu za kontinuiranu sterilizaciju i depirogenizaciju, npr. staklenih posuda.

8.67 Tuneli za sterilizaciju i depirogenizaciju suvom toplotom treba da budu takve konfiguracije koja obezbjeđuje da tok vazduha štiti integritet i performanse A klase čistoće vazduha u prostoru za sterilizaciju, održavanjem odgovarajućih razlika pritiska i toka vazduha kroz tunel. Neophodno je izvršiti procjenu profila razlika vazdušnog pritiska. Potrebno je izvršiti i procjenu uticaja bilo koje izmjene toka vazduha kako bi se obezbijedilo održavanje profila grijanja. Sav ulazni vazduh u tunelu mora da prolazi najmanje kroz HEPA filter i da se vrše periodična testiranja (najmanje dva puta

godišnje) da bi se dokazao integritet vazdušnog filtera. Svi djelovi tunela koji dolaze u kontakt sa sterilisanim komponentama treba da budu na odgovarajući način sterilisani ili dezinfikovani. Kritični parametri procesa koje treba uzeti u obzir tokom validacije i/ili rutinske obrade uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Brzinu kretanja trake ili vrijeme zadržavanja u prostoru za sterilizaciju.
- ii. Temperaturu - minimalne i maksimalne temperature.
- iii. Prodiranje toplote u materijal/predmet.
- iv. Distribuciju/ujednačenost toplote.
- v. Tokove vazduha koji su određeni profilima razlika vazdušnog pritiska u korelaciji sa studijama distribucije i penetracije toplote.

8.68 Kada se termički proces koristi kao dio procesa depirogenacije za bilo koju komponentu ili opremu/materijal koji dolazi u kontakt sa proizvodom, treba sprovesti studije validacije kako bi se dokazalo da proces obezbjeđuje odgovarajuću vrijednost F_h i rezultira smanjenjem koncentracije endotoksina za najmanje 3 log₁₀. Kada se ovo postigne, ne postoji dodatni zahtjev za demonstriranje sterilizacije u ovim slučajevima.

8.69 Kontejneri napunjeni endotoksinima treba da se koriste tokom validacije i njima treba pažljivo rukovati uz izvršeno potpuno usklađivanje. Kontejneri treba da budu reprezentativni za materijale koji se obično koriste u procesu (u pogledu sastava ambalaže, poroznosti, dimenzija, nominalne zapremine). Neophodno je dokazati kvantifikaciju endotoksina i efikasnost oporavka.

8.70 Pećnice/suvi sterilizatori obično se koriste za sterilizaciju ili depirogenizaciju komponenti primarnog materijala za pakovanje, polaznih materijala ili aktivnih supstanci ali mogu da se koriste i za druge procese. Neophodno je da se održavaju na pozitivnom pritisku u odnosu na čist prostor niže klase čistoće vazduha tokom procesa sterilizacije i određenog vremena stajanja posle sterilizacije, osim ukoliko se ne održava integritet pakovanja. Sav vazduh koji ulazi u pećnicu treba da prođe kroz HEPA filter. Kritični parametri procesa koje treba uzeti u obzir prilikom kvalifikacije i/ili rutinskog procesa uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Temperaturu.
- ii. Period/vrijeme izlaganja.
- iii. Pritisak komore (za održavanje nadpritiska).
- iv. Brzinu strujanja vazduha.
- v. Kvalitet vazduha u pećnici.
- vi. Prodiranje toplote u materijal/predmet (mjesto koja se sporo zagrijevaju).
- vii. Distribuciju/ujednačenost toplote.
- viii. Šemu punjenja i konfiguraciju predmeta koji će biti podvrgnuti sterilizaciji/depirogenizaciji, uključujući maksimalna i minimalna punjenja.

Sterilizacija zračenjem

8.71 Sterilizacija zračenjem se uglavnom koristi za sterilizaciju materijala i proizvoda koji su osjetljivi na toplotu. Ultravioletno zračenje nije prihvatljiva metoda sterilizacije. Smjernice u vezi sa sterilizacijom jonizujućim zračenjem dostupne su u Aneksu 12.

8.72 Postupci validacije treba da obezbijede da se sagleda uticaj razlika u gustini pakovanja i proizvoda.

Sterilizacija etilen oksidom

8.73 Ovu metodu treba koristiti samo kada nijedna druga metoda nije primjenjiva. Tokom validacije treba dokazati da nema štetnog uticaja na proizvod i da su uslovi i vrijeme dozvoljeno za oslobađanje od gasa takvi da snižavaju količinu preostalog gasa etilen oksida (EO) i produkata reakcije do definisanih prihvatljivih limita za određenu vrstu proizvoda ili materijala.

8.74 Direktan kontakt između gasa i ćelija mikroorganizama je od suštinskog značaja; treba da se preduzmu mjere opreza kako bi se izbjeglo prisustvo organizama koji se mogu naći u materijalu, kao što su kristali ili suvi proteini. Priroda, poroznost i količina materijala za pakovanje mogu znatno da utiču na proces.

8.75 Prije izlaganja gasu, materijale treba dovesti na uravnotežene uslove u pogledu vlage i temperature neophodne za postupak. Ukoliko se za postizanje tih uslova, odnosno za kondicioniranje tovara za sterilizaciju koristi para, ona treba da bude odgovarajućeg kvaliteta. Vrijeme koje je za to potrebno treba da se uravnoteži u odnosu na potrebu da se vrijeme prije sterilizacije svede na minimum.

8.76 Svaki sterilizacioni ciklus treba da se prati pomoću odgovarajućih bioloških indikatora (BI), uz upotrebu odgovarajućeg broja komada BI za testiranje raspoređenih po tovaru na definisanim lokacijama koje su se tokom validacije pokazale kao "najgori slučaj".

8.77 Kritični parametri procesa koji se razmatraju dijelom validacije procesa sterilizacije i rutinskog monitoringa uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Koncentraciju EO gasa.
- ii. Pritisak.
- iii. Količinu korišćenog EO gasa.
- iv. Relativnu vlažnost.
- v. Temperaturu.
- vi. Vrijeme izlaganja.

8.78 Nakon sterilizacije, tovar treba čuvati u takvim uslovima ventilacije koja će omogućiti da se EO gas i/ili produkti reakcije oslobode iz upakovanog proizvoda do unaprijed definisanog nivoa. Ventilacija može da se odvija u komori za sterilizaciju i/ili u zasebnoj komori za ventilaciju ili sobi za ventilaciju. Faznu ventilaciju treba validirati kao dio validacije cjelokupnog procesa sterilizacije etilen oksidom.

Sterilizacija filtracijom proizvoda koji ne mogu da se sterilišu u finalnom pakovanju

8.79 Ukoliko proizvod ne može da se steriliše u finalnom kontejneru, rastvori ili tečnosti mogu da se filtriraju kroz sterilni filter za sterilizaciju (nominalne veličine pora najviše 0,22 µm, koji je adekvatno validiran za dobijanje sterilnog filtrata) i da se potom aseptično pune u prethodno sterilisani kontejner.

Filter koji se koristi treba da bude kompatibilan sa proizvodom i da bude u skladu sa podacima dostavljenim u postupku dobijanja dozvole za stavljanje u promet (vidjeti tačku 8.135).

8.80 Odgovarajući predfilteri za smanjenje prethodnog biološkog opterećenja i/ili filteri za sterilizaciju mogu da se koriste u više tačaka/pozicija tokom procesa proizvodnje kako bi se obezbijedilo nisko i kontrolisano biološko opterećenje tečnosti prije sterilne filtracije. Zbog potencijalnih dodatnih rizika postupka sterilne filtracije u poređenju sa drugim postupcima sterilizacije, dodatnu završnu sterilnu filtraciju koja se vrši što je moguće bliže mjestu na kom se vrši punjenje treba smatrati dijelom sveobuhvatne strategije CCS.

8.81 Odabir komponenti za sistem za filtraciju i njihovo međusobno povezivanje i raspored u sistemu za filtraciju, uključujući predfiltere, treba da bude zasnovano na kritičnim karakteristikama kvaliteta proizvoda, što treba da bude opravdano i dokumentovano. Sistem za filtraciju treba da minimizira otpuštanje vlakana i čestica, da ne uzrokuje ili doprinosi stvaranju neprihvatljivih nivoa nečistoća, ili da posjeduje karakteristike koje inače utiču na kvalitet i efikasnost proizvoda. Takođe, i karakteristike filtera treba da budu kompatibilne sa tečnošću, odnosno proizvod koji se filtrira ne smije imati štetan uticaj na ove filtere. Neophodno je procijeniti adsorpciju komponenti proizvoda i ekstrahovanje/izlučivanje komponenti filtera (vidjeti tačku 8.135).

8.82 Sistem za filtraciju treba da bude dizajniran tako da:

- i. Omogućuje rad u okviru validiranih parametara procesa.
- ii. Održava sterilnost filtrata.
- iii. Minimizira broj potrebnih aseptičnih konekcija između filtera za završnu sterilizaciju i finalnog punjenja proizvoda.
- iv. Omogućuje sprovođenje postupka čišćenja, po potrebi.
- v. Omogućuje sprovođenje postupaka sterilizacije, uključujući sterilizaciju "na mjestu", ako je potrebno da se izvrši.
- vi. Omogućuje ispitivanje integriteta filtera za završnu sterilizaciju veličine otvora 0,22 µm, u okviru povezanog i poželjno zatvorenog sistema za filtraciju, i to prije i poslije filtracije po potrebi. Odabir metode ispitivanja integriteta filtera u okviru povezanog sistema za filtraciju, treba da bude takav da se izbjegne svaki negativan uticaj na kvalitet proizvoda.

8.83 Sterilna filtracija tečnosti treba da bude validirana u skladu sa relevantnim farmakopejskim zahtjevima. Validacija može da bude grupisana prema različitim jačinama ili formama proizvoda, ali treba da se sprovede u uslovima "najgoreg slučaja". Obrazloženje za grupisanje treba da bude opravdano i dokumentovano.

8.84 Tokom validacije filtera, kad god je to moguće, proizvod koji se filtrira treba da se koristi za ispitivanje zadržavanja bakterija na filteru za sterilizaciju određene veličine pora. Kada proizvod koji se filtrira nije pogodan za primjenu u ispitivanju zadržavanja bakterija, za izabrani surogat proizvod koji se koristi treba da bude potvrđeno da je odgovarajući za upotrebu u ispitivanju. Neophodno je obrazložiti izbor mikroorganizma koji se koristi u ispitivanju zadržavanja bakterija.

8.85 Parametri filtracije koje treba uzeti u obzir i utvrditi tokom validacije uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Tečnost za vlaženje koja se koristi za ispitivanje integriteta filtera:
 - Odabir treba da se zasniva na preporuci proizvođača filtera ili tečnosti koja se filtrira.

Neophodno je uspostaviti odgovarajuću specifikaciju vrijednosti ispitivanja integriteta filtera.

- U slučaju kada se ispiranje sistema, ili ispitivanje integriteta filtera u okviru povezanog sistema za filtraciju, vrši fluidom koji nije proizvod, preduzimaju se odgovarajuće mjere kako bi se izbjegao bilo kakav negativan uticaj na kvalitet proizvoda.

ii. Uslove procesa filtracije uključujući:

- Vrijeme zadržavanja tečnosti prije filtracije i uticaj na biološko opterećenje.
- Kondicioniranje filtera, sa tečnošću, ako je potrebno.
- Maksimalno vrijeme trajanja filtracije/ukupno vrijeme kontakta filtera sa tečnošću.
- Maksimalni operativni pritisak.
- Brzina protoka.
- Maksimalni volumen filtracije.
- Temperaturu.
- Vrijeme koje je potrebno da se filtrira poznata zapremina rastvora u bulku i razlika pritiska na filteru.

8.86 Neophodna je primjena rutinskih kontrola procesa kako bi se obezbijedilo poštovanje validiranih parametara filtracije. Rezultati kritičnih parametara procesa treba da budu dio zapisa o proizvodnji serije, uključujući, ali ne ograničavajući se na minimalno vrijeme potrebno za filtraciju poznate zapremine rastvora u bulku i razliku pritiska na filteru. Svaku značajnu razliku u odnosu na kritične parametre tokom proizvodnje treba dokumentovati i istražiti.

8.87 Integritet sterilisanog filtera u sastavu sistema za filtraciju treba da se ispita testom integriteta prije upotrebe, (ispitivanje integriteta prije upotrebe nakon sterilizacije/*pre-use post sterilisation integrity test* (PUPSIT)), kako bi se provjerilo da li postoje oštećenja i gubitak integriteta uzrokovanog korišćenjem filtera prije upotrebe. Filter koji se koristi za sterilizaciju tečnosti treba da bude podvrgnut ispitivanju integriteta nakon upotrebe, prije uklanjanja filtera iz kućišta. Proces ispitivanja integriteta treba da bude validiran i rezultati ispitivanja treba da budu u korelaciji sa sposobnošću filtera da zadržava mikroorganizme utvrđenom tokom validacije. Primjeri testova koji se koriste uključuju tačku izbijanja mjehurića (*bubble point*), test difuzije (*diffusive flow*), prodor vode (*water intrusion*) ili test održavanja pritiska (*pressure hold*). Poznato je da PUPSIT ispitivanje ne može uvijek da se sprovede nakon sterilizacije zbog ograničenja procesa (npr. filtracija rastvora veoma malih zapremina). U ovim slučajevima može da se primijeni alternativni pristup pod uslovom da je sprovedena detaljna procjena rizika i da je usklađenost postignuta primjenom odgovarajućih kontrola za ublažavanje bilo kakvog rizika usljed neintegralnog sistema za filtraciju. Detalji koje treba razmotriti u takvoj procjeni rizika treba da uključuju, ali nijesu ograničene na:

- i. Detaljno poznavanje i kontrolu procesa sterilizacije filtera kako bi se obezbijedilo da je mogućnost oštećenja filtera svedena na minimum.
- ii. Detaljno poznavanje i kontrolu lanca snabdijevanja koja uključuje:
 - Mjesto gdje se vrši sterilizacija po ugovoru.
 - Definisane mehanizme transporta.
 - Pakovanje sterilisanog filtera, kako bi se spriječilo oštećenje filtera tokom transporta i skladištenja.
- iii. Detaljno poznavanje procesa kao što su:
 - Posebne vrste proizvoda, uključujući opterećenje česticama i da li postoji bilo kakav

rizik od uticaja na vrijednosti integriteta filtera kao što je mogućnost izmjene vrijednosti ispitivanja integriteta te sprečavanje identifikacije oštećenog filtera tokom ispitivanja integriteta filtera nakon upotrebe.

- Koraci predfiltracije i procesni koraci prije filtera za terminalnu sterilizaciju, koji se primjenjuju za otklanjanje čestica i bistrenje proizvoda prije sterilne filtracije.

8.88 Provjera integriteta kritičnih sterilnih filtera za gas i vazduh (koji su direktno povezani sa sterilnošću proizvoda) potvrđuje se ispitivanjem nakon upotrebe, pri čemu filter ostaje instaliran u sastavu sistema za filtraciju ili u kućištu.

8.89 Integritet nekritičnih ventilacionih filtera za vazduh ili gas treba potvrditi i evidentirati u odgovarajućim intervalima. Ukoliko se filteri za gas koriste tokom dužeg vremenskog perioda, ispitivanje integriteta treba da se sprovede prilikom ugradnje i prije zamjene. Maksimalan period upotrebe treba odrediti i pratiti na osnovu rizika (npr. uzimajući u obzir maksimalan broj upotreba i dozvoljenih ciklusa termičke obrade/sterilizacije, ako je primjenljivo).

8.90 Za filtraciju gasa, treba izbjegavati nenamjerno orošavanje ili vlaženje filtera ili filterske opreme.

8.91 Ukoliko je proces sterilizacije filtracijom validiran kao sistem koji se sastoji od više filtera za postizanje sterilnosti određene tečnosti, takav sistem za filtraciju treba tretirati kao jedinstvenu jedinicu za sterilizaciju i svi filteri u okviru ovog sistema treba da prođu test integriteta nakon upotrebe.

8.92 U redundantnom sistemu za filtraciju (u kome postoji drugi *redundant* filter za sterilizaciju kao rezervna kopija, ali se validacija procesa sterilizacije sprovodi tako da se zahtijeva samo jedan filter), treba izvršiti ispitivanje integriteta primarnog filtera za sterilizaciju nakon upotrebe, i ukoliko se pokaže da on nije oštećen, nije potrebno sprovesti ispitivanje integriteta redundantnog filtera nakon upotrebe. Međutim, ukoliko primarni filter nije prošao test integriteta nakon upotrebe, potrebno je izvršiti ispitivanje integriteta redundantnom filteru nakon upotrebe, uz istragu i procjenu rizika kako bi se utvrdio razlog za neuspješan test integriteta primarnog filtera.

8.93 Uzorci za testiranje prethodnog biološkog opterećenja uzimaju se iz proizvoda u bulku i neposredno prije terminalne sterilizacije filtracijom. U slučaju kada se koristi redundantno podešavanje filtracije, uzorke treba uzeti prije prvog filtera. Sistemi za uzimanje uzoraka treba da budu dizajnirani tako da ne unose kontaminaciju.

8.94 Filtere za sterilizaciju tečnosti treba odbaciti nakon završenog procesa proizvodnje jedne serije, a isti filter ne treba koristiti u kontinuitetu duže od jednog radnog dana osim ukoliko takva upotreba nije validirana.

8.95 Ukoliko je kampanjska proizvodnja proizvoda odgovarajuće opravdana u CCS strategiji i validirana, korisnik filtera je dužan da:

- i. Procijeni i dokumentujte rizike povezane sa dužinom upotrebe filtera za postupak sterilne filtracije za datu tečnost.
- ii. Sprovede i dokumentuje efikasne studije validacije i kvalifikacije kako bi se pokazalo da dužina upotrebe filtera za dati postupak sterilne filtracije i za datu tečnost ne ugrožava performanse filtera za terminalnu sterilizaciju filtracijom ili kvaliteta filtrata.
- iii. Dokumentuje maksimalnu validiranu dužinu upotrebe filtera i da primjenjuje kontrole kako bi obezbijedio da se filteri ne koriste duže od validirane maksimalne dužine upotrebe. Neophodno je voditi zapise o ovim kontrolama.
- iv. Primjenjuje kontrole kako bi obezbijedio da filteri kontaminirani tečnošću ili ostacima sredstva za čišćenje, ili koji se smatraju neispravnim na bilo koji drugi način, budu povučeni iz upotrebe.

Tehnologija formiranja-punjenja zatapanja (FFS)

8.96 Uslovi za FFS mašine koje se koriste za terminalno sterilisane proizvode treba da budu u skladu sa zahtjevima u pogledu ambijentalnih uslova iz tačke 8.3 i 8.4 ovog Aneksa. Uslovi za FFS mašine koje se koriste u aseptičnoj proizvodnji treba da budu u skladu sa zahtjevima u pogledu ambijentalnih uslova navedenim u tački 8.10 ovog Aneksa.

8.97 Kontaminacija folija za formiranje pakovanja koje se koriste u FFS procesu treba da bude minimizirana odgovarajućim kontrolama tokom izrade, isporuke i rukovanja komponentama. Zbog kritičnosti folija za formiranje pakovanja, neophodno je primjenjivati procedure kako bi se obezbijedilo da isporučene folije ispunjavaju definisane specifikacije i da su odgovarajućeg kvaliteta, uključujući debljinu i čvrstinu materijala, mikrobiološku i čestičnu kontaminaciju, integritet i dizajn pakovanja, po potrebi. Učestalost uzorkovanja, biološko opterećenje i, ukoliko je primjenljivo, nivoi endotoksina/pirogena u folijama za formiranje pakovanja i povezanim komponentama treba da budu definisani i kontrolisani u okviru PQS i sagledani u CCS.

8.98 Posebnu pažnju treba posvetiti razumijevanju i procjeni rada opreme, uključujući procese podešavanja, punjenja, zatapanja i sječenja, tako da se kritični parametri procesa razumiju, validiraju, kontrolišu i prate na odgovarajući način.

8.99 Svi gasovi koji dolaze u kontakt sa proizvodom, npr. oni koji se koriste za naduvavanje kontejnera ili oblaganje proizvoda, treba da budu adekvatno filtrirani, što bliže mjestu upotrebe. Kvalitet gasova koji se koriste i efikasnost sistema za filtraciju gasova treba periodično verifikovati u skladu sa tačkama 6.18 i 6.19.

8.100 Kontrole identifikovane tokom FFS kvalifikacije treba da budu u skladu sa CCS strategijom. Aspekti koje treba razmotriti uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Određivanje granica kritične zone.
- ii. Ambijentalnu kontrolu i monitoring, kako mašine tako i okruženja u kome je mašina smještena.
- iii. Zahtjeve za oblačenje osoblja.
- iv. Ispitivanje integriteta linija za punjenje proizvoda i sistema za filtraciju (po potrebi).
- v. Trajanje procesa proizvodnje serije ili kampanje punjenja.
- vi. Kontrolu folija za formiranje pakovanja, uključujući sve zahtjeve za dekontaminaciju ili sterilizaciju folije.
- vii. Čišćenje opreme "na mjestu" i sterilizaciju opreme "na mjestu", po potrebi.
- viii. Rad mašine, podešavanja i upravljanje alarmom (ako je primjenljivo).

8.101 Kritični parametri FFS procesa određuju se tokom kvalifikacije opreme i treba da uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Podešavanja za ujednačene dimenzije i sječenje pakovanja u skladu sa validiranim parametrima.
- ii. Podešavanje, održavanje i praćenje validiranih temperatura formiranja (uključujući predgrijavanje i hlađenje), vremena formiranja i pritisaka, po potrebi.
- iii. Podešavanje, održavanje i praćenje validiranih temperatura zatapanja, ujednačenosti temperature zatapanja duž zaptivke, vremena zatapanja i pritisaka, po potrebi.

- iv. Ambijentalna i temperatura proizvoda.
- v. Ispitivanje čvrstoće i uniformnosti zaptivke pakovanja, specifične za seriju.
- vi. Podešavanja adekvatne zapremine punjenja, brzine i ujednačenosti punjenja.
- vii. Podešavanja bilo kog dodatnog štampanja (broj serije), urezivanja ili utiskivanja, tako da se ne ugrozi integritet pakovanja.
- viii. Metode i parametre za ispitivanje integriteta napunjenih kontejnera (vidjeti tačku 8.22).

8.102 Odgovarajuće procedure za verifikaciju, praćenje i evidentiranje kritičnih parametara FFS procesa i rada opreme treba da se primjenjuju tokom proizvodnje.

8.103 Operativne procedure treba da opisuju način na koji se problemi u toku formiranja i zatapanja identifikuju i otklanjaju. Odbačene jedinice ili problemi zatapanja treba da se evidentiraju i istraže.

8.104 Odgovarajuće procedure održavanja treba da budu uspostavljene na osnovu rizika i da uključuju planove održavanja i provjeru alata koji su ključni za efikasnost zaptivanja jedinice. Svi identifikovani problemi koji ukazuju na potencijalni problem u pogledu kvaliteta proizvoda treba da se dokumentuju i istraže.

Tehnologija izduvavanja-punjenja zatapanja

8.105 Oprema za izduvavanje, punjenje i zatapanje koja se koristi za proizvodnju proizvoda koji su terminalno sterilisani treba da bude instalirana u okruženju najmanje D klase čistoće vazduha. Uslovi na mjestu punjenja treba da budu u skladu sa zahtjevima u pogledu ambijentalnih uslova navedenim u tačkama 8.3 i 8.4.

8.106 Tehnologija BFS koja se koristi za aseptičan proces:

- i. Za *shuttle* opremu tipa koja se koristi za aseptično punjenje, parizon je otvoren u okruženju i stoga prostor u kome se vrši ekstruzija parizona, oblikovanje izduvavanjem, i zatapanje treba da ispunjavaju uslove A klase čistoće vazduha u kritičnim zonama. Dizajn i održavanje okruženja u kome se vrši punjenje treba da ispunjava uslove A klase čistoće vazduha za limite za žive čestice i ukupan broj čestica kako u stanju mirovanja, tako i u radu.
- ii. Za opremu rotacionog tipa koja se koristi za aseptično punjenje, parizon je obično zatvoren u okruženju nakon formiranja, okruženje u kome se vrši punjenje treba da bude dizajnirano i održavano tako da ispunjava uslove A klase čistoće vazduha za limite za žive čestice i ukupan broj čestica kako u stanju mirovanja tako i u radu.
- iii. Oprema treba da bude instalirana u okruženju najmanje C klase čistoće vazduha, pod uslovom da se koristi odjeća namijenjena za rad u prostoru A/B klase čistoće vazduha. Mikrobiološki monitoring operatera koji nose odjeću za A/B klasu čistoće vazduha u prostoru C klase, treba da se obavlja u skladu sa principima upravljanja rizikom, kao i limitima i učestalošću monitoringa primjenjivim za aktivnosti koje ovi operateri obavljaju.

8.107 Zbog stvaranja čestica ekstruzijom i sječenjem polimera tokom rada, kao i restriktivne veličine kritičnog prostora za punjenje u kome se nalazi BFS oprema, ne očekuje se monitoring ukupnih čestica za BFS opremu tokom rada. Međutim, neophodno je da postoje dostupni podaci koji dokazuju da dizajn opreme obezbjeđuje da kritičan prostor okruženja u kome se vrši proces punjenja ispunjava uslove A klase čistoće vazduha tokom rada.

8.108 Ambijentalni monitoring za BFS procese treba da bude zasnovan na riziku i projektovan u skladu sa odjeljkom 9 ovog Aneksa. Neophodno je vršiti monitoring u radu tokom cijelog trajanja kritičnog procesa, uključujući i montažu opreme. Za BFS opremu rotacionog tipa, monitoring kritičnog prostora u kome se vrši punjenje možda neće biti moguće sprovesti.

8.109 Program ambijentalne kontrole i monitoringa treba da uzme u obzir pokretne djelove i složene putanje toka vazduha koje generiše BFS proces i efekat oslobađanja visokih temperatura tokom procesa (npr. studija vizuelizacije toka vazduha i/ili druge ekvivalentne studije). Programi ambijentalnog monitoringa treba da uzmu u obzir i faktore kao što su konfiguracija vazdušnog filtera, integritet vazdušnog filtera, integritet sistema za hlađenje (vidjeti tačku 6.21), dizajn i kvalifikacija opreme.

8.110 Vazduh ili drugi gasovi koji dolaze u kontakt sa kritičnim površinama kontejnera tokom ekstruzije, formiranja ili zatapanja izlivenog kontejnera treba da budu podvrgnuti odgovarajućoj filtraciji. Kvalitet korišćenog gasa i efikasnost sistema za filtraciju gasova treba periodično da se verifikuju u skladu sa tačkama 6.18 i 6.19.

8.111 Čestičnu i mikrobiološku kontaminaciju polimernog granulata treba spriječiti odgovarajućim dizajnom, kontrolom i održavanjem sistema za čuvanje, uzorkovanje i distribuciju polimernih granulata.

8.112 Potrebno je razumjeti i validirati sposobnost ekstruzionog sistema da obezbijedi odgovarajuće obezbjeđenje sterilnosti za oblikovani kontejner. Učestalost uzorkovanja, biološko opterećenje i, ukoliko je primjenjivo, nivoi endotoksina/pirogena sirovog polimera treba definisati i kontrolisati u okviru PQS i sagledati u CCS strategiji.

8.113 Intervencije koje zahtijevaju prekid punjenja i/ili ekstruzije, oblikovanje kontejnera i zatapanje i, ukoliko je potrebno, ponovnu sterilizaciju mašine za punjenje treba da budu jasno definisane i opisane u postupku punjenja i uključene u APS, po potrebi (vidjeti tačke 9.34, 9.35 i 9.36).

8.114 Kontrole identifikovane tokom kvalifikacije BFS treba da budu u skladu sa CCS strategijom za mjesto proizvodnje. Aspekti koje treba razmotriti uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Određivanje granica kritične zone.
- ii. Ambijentalnu kontrolu i monitoring, kako mašine tako i okruženja u kome je mašina smještena.
- iii. Zahtjeve za oblačenje osoblja.
- iv. Ispitivanje integriteta linija za punjenje proizvoda i sistema za filtraciju (po potrebi).
- v. Trajanje procesa proizvodnje serije ili kampanje punjenja.
- vi. Kontrolu polimernog granulata, uključujući sisteme za distribuciju i kritične temperature ekstruzije.
- vii. Čišćenje opreme na mjestu i sterilizaciju opreme na mjestu, po potrebi.
- viii. Rad mašine, podešavanja i upravljanje alarmom (po potrebi).

8.115 Kritični parametri BFS procesa određuju se tokom kvalifikacije opreme i treba da uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Čišćenje na mjestu i sterilizacija na mjestu cijevi i igala za punjenje (trnova) proizvoda.
- ii. Podešavanje, održavanje i praćenje parametara ekstruzije, uključujući temperaturu, brzinu i podešavanja grla ekstrudera za debljinu parizona.
- iii. Podešavanje, održavanje i praćenje temperature kalupa, uključujući brzinu hlađenja, kada je to potrebno za stabilnost proizvoda.
- iv. Pripremu i sterilizaciju pomoćnih komponenti koje se dodaju u oblikovanu jedinicu, npr. kapice za bočice.
- v. Ambijentalna kontrola, čišćenje, sterilizacija i monitoring kritičnih prostora u kojima se vrši ekstruzija, transfer i punjenje, po potrebi.
- vi. Ispitivanje debljine zida pakovanja na kritičnim tačkama kontejnera, koja je specifične za seriju.
- vii. Podešavanja adekvatne zapremine punjenja, brzine i ujednačenosti punjenja.
- viii. Podešavanja bilo kog dodatnog štampanja (broj serije), urezivanja ili utiskivanja tako da se ne ugrozi integritet i kvalitet jedinice pakovanja.
- ix. Metode i parametre za 100% ispitivanje integriteta svih napunjenih kontejnera (vidjeti tačku 8.22).
- x. Podešavanja za rezače ili bušilice koji se koriste za uklanjanje otpadne plastike koja okružuje napunjene jedinice (brzo uklanjanje).

8.116 Tokom proizvodnje, neophodno je primjenjivati odgovarajuće postupke za verifikaciju, monitoring i bilježenje kritičnih parametara procesa i rada opreme za BFS.

8.117 Operativne procedure treba da opisuju način na koji se problemi izduvavanja, formiranja i zatapanja identifikuju i otklanjaju. Odbačene jedinice ili problemi zatapanja trebalo bi da se evidentiraju i istraže.

8.118 Ukoliko BFS proces uključuje dodavanje komponenti u oblikovane kontejnere (npr. dodavanje kapica LVP bocama), ove komponente treba na odgovarajući način dekontaminirati i dodavati primjenom čistog, kontrolisanog postupka.

- i. Dodavanje komponenti treba da se vrši u uslovima A klase čistoće vazduha za aseptične procese kako bi se obezbijedila sterilnost kritičnih površina, korišćenjem prethodno sterilisanih komponenti.
- ii. Za terminalno sterilisane proizvode, validacija procesa terminalne sterilizacije treba da obezbijedi sterilnost svih kritičnih puteva proizvoda, od komponente do oblikovanog kontejnera, uključujući djelove koji se ne navlažuju tokom sterilizacije.
- iii. Neophodno je uspostaviti i validirati postupke ispitivanja kako bi se obezbijedilo efikasno zatapanje komponenti i oblikovanih kontejnera.

8.119 Odgovarajuće procedure održavanja treba da budu uspostavljene na osnovu rizika i da uključuju planove održavanja i provjere opreme koja je od ključnog značaja za zatapanje, integritet i sterilnost jedinice pakovanja.

8.120 Kalupi koji se koriste za formiranje kontejnera smatraju se kritičnom opremom i svaka izmjena ili modifikacija kalupa treba da bude praćena procjenom integriteta kontejnera gotovog proizvoda, i da bude podržana validacijom, ukoliko je ovo neophodno prema procjeni. Svi identifikovani problemi koji ukazuju na potencijalni problem u pogledu kvaliteta proizvoda treba da se dokumentuju i istraže.

Liofilizacija

8.121 Liofilizacija je kritičan korak procesa i sve aktivnosti koje mogu uticati na sterilnost proizvoda ili materijala treba posmatrati kao nastavak aseptičnog procesa proizvodnje sterilisanog proizvoda. Oprema za liofilizaciju i njeni procesi treba da budu dizajnirani tako da obezbijede održavanje sterilnosti proizvoda ili materijala tokom liofilizacije, sprečavanjem čestične i mikrobiološke kontaminacije od punjenja proizvoda za liofilizaciju do završetka procesa liofilizacije. Sve mjere kontrole treba da budu određene u strategiji CCS za mjesto proizvodnje.

8.122 Sterilizacija liofilizatora i povezane opreme (npr. tacne, prstenovi za držanje bočica) treba da bude validirana i da se vrijeme stajanja od ciklusa sterilizacije do upotrebe preispita tokom APS (vidjeti tačku 9.33). Liofilizator treba redovno sterilisati, na osnovu dizajna sistema. Ponovnu sterilizaciju treba izvršiti nakon održavanja ili čišćenja. Sterilisani liofilizatori i povezana oprema treba da budu zaštićeni od kontaminacije nakon sterilizacije.

8.123 Liofilizatori i povezani prostori za transfer proizvoda i punjenje/praznjenje liofilizatora treba da budu dizajnirani tako da intervencija operatera bude svedena na najmanju moguću mjeru. Učestalost sterilizacije liofilizatora određuje se na osnovu dizajna i rizika povezanih sa kontaminacijom sistema tokom upotrebe. Liofilizatori koji se ručno pune ili prazne, bez razdvajanja tehnologijom barijera, treba da se sterilišu prije svakog punjenja. Učestalost sterilizacije liofilizatora koji se automatski pune i prazne ili koji su zaštićeni zatvorenim sistemima barijera treba da bude opravdana i dokumentovana u okviru CCS strategije.

8.124 Integritet liofilizatora treba da se održava nakon sterilizacije i tokom liofilizacije. Filter koji se koristi za održavanje integriteta liofilizatora steriliše se prije svake upotrebe sistema, i rezultati ispitivanja integriteta su dio sertifikovanja/puštanja serije u promet. Učestalost ispitivanja integriteta vakuuma/propuštanja komore treba da bude dokumentovana, i maksimalno dozvoljeno propuštanje vazduha u liofilizator određuje se i provjerava na početku svakog ciklusa.

8.125 Provjera tacni za liofilizator vrši se redovno da bi se obezbijedilo da tacne nijesu deformisane ili oštećene.

8.126 Tačke koje je potrebno uzeti u obzir prilikom dizajna punjenja (i praznjenja, ukoliko je liofilizirani materijal još uvijek nezaptiven i izložen), uključuju, ali nijesu ograničene na:

- i. Šema punjenja (tovara) liofilizatora treba da bude precizirana i dokumentovana.
- ii. Transfer djelimično zatvorenih kontejnera u liofilizator treba da se obavlja u uslovima A klase čistoće vazduha u svakom trenutku, i rukovanje treba da se vrši na način koji minimizira direktnu intervenciju operatera. Tehnologije kao što su transportni/prenosni sistemi ili pokretni sistemi za transfer (npr. kolica za transfer u prostoru čiste klase vazduha, pokretne radne jedinice sa jednosmjernim tokom vazduha) treba da se koriste da bi se obezbijedilo održavanje čistoće sistema za transfer djelimično zatvorenih kontejnera. Alternativno, ukoliko je opravdano validacijom, tacne koje su zatvorene u prostoru A klase čistoće vazduha i ne otvaraju se dok se u prostoru B klase čistoće vazduha mogu se koristi za zaštitu djelimično zatvorenih bočica (npr. adekvatno zatvorene kutije).
- iii. Transportni uređaji i ventilacija prostora za punjenje ne treba negativno da utiču na model toka vazduha.
- iv. Nezaptiveni kontejneri (kao što su djelimično zatvorene bočice) treba da se održavaju u uslovima A klase čistoće vazduha i obično treba da budu odvojeni od operatera fizičkom barijerom ili bilo kojom drugom odgovarajućom mjerom.
- v. Ukoliko zatvaranje čepovima nije završeno prije otvaranja komore liofilizatora, proizvod koji je uklonjen iz liofilizatora treba da ostane u uslovima A klase čistoće vazduha tokom naknadnog rukovanja

- vi. Pribor koje se koristi tokom punjenja i pražnjenja liofilizatora (npr. tacne, vreće, uređaji za postavljanje, pincete) treba da budu sterilni.

Zatvoreni sistemi

8.127 Upotreba zatvorenih sistema može da smanji rizik od mikrobiološke, čestične i hemijske kontaminacije iz neposrednog okruženja. Zatvoreni sistemi uvijek treba da budu dizajnirani tako da smanjuju potrebu za ručnim manipulacijama i sa njima povezane rizike.

8.128 Veoma je važno da se obezbijedi sterilnost svih površina koje dolaze u kontakt sa proizvodom u zatvorenim sistemima koji se koriste za aseptične procese. Dizajn i izbor bilo kog zatvorenog sistema koji se koristi za aseptičan proces treba da obezbijedi održavanje sterilnosti. Povezivanje sterilne opreme (npr. cijevi/cjevovod) sa transfer linijom sterilisanog proizvoda nakon terminalne sterilizacije filtracijom treba da bude dizajnirano za aseptično povezivanje (npr. pomoću internih/unutrašnjih sterilnih konektora).

8.129 Neophodna je primjena odgovarajućih mjera da bi se obezbijedio integritet komponenti koje se koriste u aseptičnim konekcijama. Načini kojima se ovo postiže treba da budu određeni i obuhvaćeni strategijom CCS. Neophodno je razmotriti odgovarajuća ispitivanja integriteta sistema kada postoji rizik ugrožavanja sterilnosti proizvoda. Procjena dobavljača treba da uključuje upoređivanje podataka u vezi sa potencijalnim vrstama kvara koji mogu dovesti do gubitka sterilnosti sistema.

8.130 Okruženje u kome se nalaze zatvoreni sistemi treba da bude u skladu sa njihovim dizajnom i procesima koji se obavljaju. Za aseptičan proces kao i u slučaju kada postoji bilo kakav rizik koji ugrožava integritet sistema, sistem treba da se nalazi u prostoru A klase čistoće vazduha. Ukoliko se dokaže da sistem ostaje integralan pri svakoj upotrebi (npr. ispitivanjem pritiska i/ili monitoringom), zatvoreni sistem može da se nalazi u prostoru niže klase čistoće vazduha. Svaki transfer između klasifikovanog prostora treba detaljno da se procijeni (vidjeti tačku 4.10). Ukoliko zatvoreni sistem treba da se otvori (npr. radi servisiranja linije za proizvodnju bulka), ovo se vrši u klasifikovanom prostoru koji odgovara materijalima (npr. prostor C klase čistoće za procese sa terminalnom sterilizacijom ili prostor A klase za aseptične procese) ili treba da bude podvrgnut daljem čišćenju i dezinfekciji (i sterilizaciji u slučaju aseptičnih procesa).

Sistemi za jednokratnu upotrebu (SUS)

8.131 Sistemi za jednokratnu upotrebu (SUS) su one tehnologije koje se koriste u proizvodnji sterilnih proizvoda kao alternativa opremi za višekratnu upotrebu. SUS mogu biti pojedinačne komponente ili sastavljeni od više komponenti kao što su: vreće, filteri, cijevi, konektori, ventili, kontejneri za skladištenje i senzori. Sistemi za jednokratnu upotrebu treba da budu dizajnirani tako da smanjuju potrebu za manipulacijama i složenost manuelnih intervencija.

8.132 Postoje određeni specifični rizici koji su povezani sa SUS i koje je neophodno procijeniti u okviru CCS strategije. Ovi rizici uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Interakciju između proizvoda i površina koje dolaze u kontakt sa proizvodom (kao što je adsorpcija ili lučenje i ekstrahovanje).
- ii. Fragilnu prirodu sistema u poređenju sa fiksnim sistemima za višekratnu upotrebu.
- iii. Povećanje broja i složenosti manuelnih operacija (uključujući provjeru i rukovanje sistemom) i izvedenih veza.
- iv. Složenost montiranja.

- v. Ispitivanja integriteta prije i poslije upotrebe filtera za sterilizaciju (vidjeti tačku 8.87).
- vi. Rizik od pukotina i propusnosti.
- vii. Mogućnost ugrožavanja sistema na mjestu otvaranja spoljašnjeg pakovanja.
- viii. Rizik od kontaminacije česticama.

8.133 Procesi sterilizacije SUS sistema treba da budu validirani i da se dokaže da nemaju negativan uticaj na performanse sistema.

8.134 Procjena dobavljača sistema za jednokratnu upotrebu uključujući sterilizaciju je od ključnog značaja za izbor i upotrebu ovih sistema. Za sterilne SUS sisteme je neophodno izvršiti provjeru obezbjeđenja sterilnosti kao dio kvalifikacije dobavljača, a dokaz o sterilizaciji svake jedinice treba provjeriti prilikom prijema.

8.135 Procjena adsorpcije i reaktivnosti proizvoda sa površinama koje dolaze u kontakt sa proizvodom vrši se u uslovima procesa.

8.136 Neophodno je izvršiti procjenu *extractable* i *leachable* profila SUS sistema i svakog uticaja na kvalitet proizvoda, posebno kada je sistem izrađen od materijala na bazi polimera. Procjenu treba izvršiti za svaku komponentu kako bi se procijenila primjenljivost podataka o *extractable* profilu. Za komponente za koje se smatra da predstavljaju veliki rizik u pogledu *leachables*, uključujući i one koje mogu da apsorbuju pripremljene materijale ili one sa produženim vremenom kontakta sa materijalom, neophodno je uzeti u obzir procjenu studija profila *leachables*, uključujući i bezbjednosna pitanja. Ukoliko se primjenjuju simulirani uslovi procesa, oni treba precizno da odražavaju stvarne uslove proizvodnog procesa i da budu zasnovani na naučnom obrazloženju.

8.137 Dizajn SUS sistema treba da omogući održavanje integriteta tokom proizvodnog procesa u predviđenim operativnim uslovima. Potrebno je obratiti pažnju na integritet strukture komponenti za jednokratnu upotrebu kada one mogu biti izložene ekstremnijim uslovima (npr. procesu zamrzavanja i odmrzavanja) tokom rutinskog proizvodnog procesa ili transporta. Ovo treba da uključuje provjeru da interni/unutrašnji sterilni konektori (termički i mehanički zaptiveni) ostaju neoštećeni u ovim uslovima.

8.138 Potrebno je uspostaviti kriterijume prihvatljivosti koji se primjenjuju za SUS sisteme i koji odgovaraju rizicima ili kritičnosti proizvoda i njegovih procesa. Prilikom prijema je potrebno provjeriti svaki dio SUS sistema, da bi se utvrdilo da li je izrađen, isporučen i dostavljen u skladu sa odobrenom specifikacijom. Neophodno je izvršiti vizuelnu provjeru spoljašnjeg pakovanja (npr. izgled spoljašnjeg kartona, kesice proizvoda), etikete i priloženih dokumenata (npr. sertifikat o usklađenosti i dokaz o sterilizaciji), i dokumentovati prije upotrebe.

8.139 Kritične operacije manuelnog rukovanja SUS sistemom, kao što su montaža i konekcije, treba da budu predmet odgovarajućih kontrola i verifikovane tokom APS.

9 Ambijentalni monitoring i monitoring procesa

Opšte informacije

9.1 Program ambijentalnog monitoringa i monitoringa procesa na mjestu proizvodnje čini dio cjelokupne CCS strategije i primjenjuje se za praćenje kontrola osmišljenih za smanjenje rizika od mikrobiološke i čestične kontaminacije. Treba napomenuti da je pouzdanost svakog od elemenata sistema monitoringa (živi mikroorganizmi, nežive čestice i APS simulacija), kada se razmatra izolovano, ograničena, i ne treba da se pojedinačno smatraju indikatorima asepsa, odnosno odsustva mikroorganizama u svim njihovim oblicima. Kada se razmatraju zajedno, rezultati pomažu u potvrđivanju pouzdanosti dizajna, validacije i rada sistema koji se prati.

9.2 Ovaj program se obično sastoji od sljedećih elemenata:

- i. Ambijentalni monitoring - ukupan broj čestica.
- ii. Ambijentalni i monitoring osoblja - žive čestice.
- iii. temperatura, relativna vlažnost i druge specifične karakteristike.
- iv. APS (samo za aseptično proizveden proizvod).

9.3 Informacije iz ovih sistema treba da se koriste za rutinsko sertifikovanje/puštanje serije u promet i za periodičnu procjenu tokom preispitivanja procesa ili istrage. Ovo se primjenjuje i na terminalnu sterilizaciju i na aseptične procese, međutim, kritičnost uticaja može da se razlikuje u zavisnosti od proizvoda i tipa procesa.

Ambijentalni monitoring i monitoring procesa

9.4 Program ambijentalnog monitoringa treba da se uspostavi i dokumentuje. Svrha programa ambijentalnog monitoringa je da:

- i. Obezbjedi sigurnost da čiste sobe i oprema za rad u čistom prostoru kontinuirano obezbjeđuju okruženje odgovarajuće čistoće vazduha, u skladu sa projektnim i regulatornim zahtjevima.
- ii. Efikasno identifikuje odstupanja od limita ambijentalnih uslova koja pokreću istragu i procjenu rizika po kvalitet proizvoda.

Procjene rizika treba da se izvrše kako bi se uspostavio ovaj sveobuhvatni program ambijentalnog monitoringa, odnosno odredila mjesta uzorkovanja, učestalost monitoringa, metode monitoringa i uslovi inkubacije (npr. vrijeme, temperatura(e), aerobni i/ili anaerobni uslovi).

Ove procjene rizika treba da budu sprovedene na osnovu detaljnog poznavanja: ulaznih parametara procesa i finalnog proizvoda, postrojenja, opreme, kritičnosti specifičnih procesa i koraka, relevantnih operacija, podataka rutinskog monitoringa, podataka monitoringa dobijenih tokom kvalifikacije i poznavanja tipične mikrobiološke flore izolovane iz okruženja.

Procjena rizika treba da uključuje određivanje kritičnih lokacija za monitoring, onih lokacija na kojima prisustvo mikroorganizama tokom proizvodnog procesa može da ima uticaj na kvalitet proizvoda (npr. prostor A klase čistoće vazduha, prostor za aseptične procese i prostor B klase čistoće vazduha koji je direktno povezan sa prostorom A klase čistoće vazduha). Razmatranje i drugih podataka kao što su studije vizuelizacije toka vazduha treba uključiti u procjenu rizika.

Ove procjene rizika treba redovno da se preispituju kako bi se potvrdila efikasnost programa ambijentalnog monitoringa na mjestu proizvodnje. Program monitoringa treba razmotriti u ukupnom kontekstu analize trenda i CCS strategije za mjesto proizvodnje.

9.5 Rutinski monitoring čistih soba, opreme za rad u čistom prostoru i osoblja treba da se obavlja u toku svih kritičnih faza proizvodnog procesa, uključujući i podešavanje opreme.

9.6 Ostale karakteristike kao što su temperatura i relativna vlažnost treba da se kontrolišu u opsezima koji su u skladu sa zahtjevima za proizvod/proizvodni proces/osoblje i da podržavaju održavanje definisanih standarda čistoće (npr. za A ili B klasu čistoće vazduha).

9.7 Monitoring u A klasi čistoće vazduha treba da pokaže održavanje uslova za aseptični proces tokom kritičnih operacija. Monitoring se vrši na lokacijama koje predstavljaju najveći rizik za kontaminaciju površina sterilne opreme, kontejnera za proizvod, zatvarača i proizvoda. Odabir lokacija za monitoring i orijentacija i pozicioniranje uređaja za uzorkovanje treba da budu opravdani i odgovarajući za dobijanje pouzdanih podataka iz kritičnih zona.

9.8 Metode uzorkovanja ne treba da predstavljaju rizik za kontaminaciju proizvodnih operacija.

9.9 Za rezultate monitoringa živih i ukupnih čestica neophodno je odrediti odgovarajuće nivoe upozorenja i akcionih limita. Maksimalni akcioni limiti za ukupan broj čestica su navedeni u Tabeli 5, a maksimalni akcioni limiti za žive čestice su navedeni u Tabeli 6. Međutim, stroži akcioni limiti mogu se primjenjivati na osnovu praćenja trenda podataka, prirode procesa ili ukoliko je tako određeno u okviru CCS strategije. Nivoi upozorenja za žive i ukupne čestice utvrđuju se na osnovu rezultata kvalifikacionih testova za čistu sobu i periodično se preispituju na osnovu kontinuiranog praćenja trenda podataka.

9.10 Nivoi upozorenja za A klasu čistoće vazduha (samo ukupan broj čestica), B klasu čistoće vazduha, C klasu čistoće vazduha i D klasu čistoće vazduha treba da budu određeni tako da mogu da se identifikuju i rješavaju negativni trendovi (npr. broj događaja ili pojedinačni događaji koji ukazuju na pogoršanje ambijentalne kontrole).

9.11 Procedure monitoringa treba da definišu pristup praćenja trendova. Trendovi treba da uključuju, ali nijesu ograničeni na:

- i. Rastući broj odstupanja od akcionih limita ili nivoa upozorenja.
- ii. Uzastopna odstupanja od nivoa upozorenja.
- iii. Redovno, ali izolovano odstupanje od akcionih limita koje može imati zajednički uzrok, (npr. pojedinačna odstupanja koja uvijek prate plansko preventivno održavanje).
- iv. Izmjene u vrsti i broju mikrobiološke flore i predominantnost specifičnih organizama. Posebnu pažnju treba posvetiti oporavljenim organizmima koji mogu ukazivati na gubitak kontrole, pogoršanje čistoće ili ukazivati na organizme koje je teško kontrolisati, kao što mikroorganizmi koji formiraju spore i plijesni.

9.12 Monitoring čistih soba C i D klase čistoće u radu treba da se vrši na osnovu podataka prikupljenih tokom kvalifikacije i rutinskih podataka kako bi se omogućila efikasna analiza trenda. Zahtjevi za nivoe upozorenja i akcione limite zavise od prirode operacija koje se obavljaju. Akcioni limiti mogu biti strožiji od onih navedenih u Tabeli 5 i Tabeli 6.

9.13 Ukoliko su akcioni limiti prekoračeni, operativne procedure treba da propišu istragu osnovnog uzroka, procjenu potencijalnog uticaja na proizvod (uključujući serije proizvedene između monitoringa i izvještavanja) i zahtjeve za korektivne i preventivne mjere. Ukoliko su nivoi upozorenja prekoračeni, operativne procedure treba da propišu procjenu i praćenje, uključujući razmatranje istrage i/ili korektivnih mjera kako bi se izbjegao bilo kakav dalji negativan uticaj na ambijentalne uslove.

Ambijentalni monitoring - ukupan broj čestica

9.14 Program monitoringa ukupnog broja čestica treba da se uspostavi da bi se dobili podaci za procjenu potencijalnih rizika od kontaminacije i obezbijedilo održavanje ambijentalnih uslova za sterilne operacije u kvalifikovanom stanju.

9.15 Limiti za ambijentalni monitoring koncentracije čestica u vazduhu za svaki klasifikovani prostor dati su u Tabeli 5.

Table 5: Maksimalna dozvoljena ukupna koncentracija čestica za praćenje.

Grade	Maksimalni limiti za ukupan broj čestica $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maksimalni limiti za ukupan broj čestica $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	U stanju mirovanja	U radu	U stanju mirovanja	U radu
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	Nije unaprijed određeno ^(a)	29 300	Nije unaprijed određeno

^(a) Za klasu D čistoće vazduha operativni limiti nijesu unaprijed određeni. Proizvođač treba da odredi limite za stanje u radu na osnovu procjene rizika i rutinskih podataka, ukoliko je primjenjivo.

Napomena 1: Limiti čestica dati u tabeli za u stanju mirovanja treba da se postignu nakon kratkog perioda "čišćenja" definisanog tokom kvalifikacije (vrijednost u smjernicama je manje od 20 minuta) u stanju bez osoblja, nakon završetka operacija (vidjeti tačku 4.29).

Napomena 2: Povremena indikacija broja makro čestica, posebno $\geq 5 \mu\text{m}$, u okviru A klase čistoće vazduha može se smatrati lažnim rezultatom zbog elektronskog šuma, zalutalog svjetla, slučajnog gubitka, itd. Međutim, uzastopan ili redovan broj niskih nivoa može ukazivati na moguću pojavu kontaminacije i treba da se istraži. Takvi događaji mogu ukazivati na propust sistema za filtraciju dovoda vazduha u sobu, propust/kvar opreme, ili takođe može pouzdano da ukazuje na lošu praksu tokom podešavanja i rutinskog rada mašine.

9.16 Praćenje čestica za A klasu čistoće vazduha treba vršiti tokom cijelog trajanja kritičnog procesa, uključujući i instaliranje/sklapanje opreme.

9.17 Prostor A klase čistoće vazduha treba kontinuirano pratiti (za čestice $\geq 0,5$ i $\geq 5 \mu\text{m}$), i sa odgovarajućom brzinom toka uzorka (najmanje 28 litara (1ft³) u minuti) kako bi sve intervencije, prolazni događaji i bilo kakav propust sistema bili zabilježeni. Sistem treba često da bude u korelaciji sa svakim pojedinačnim rezultatom uzorka, sa nivoima upozorenja i akcionim limitima, i sa takvom učestalošću uzorkovanja da se svako potencijalno odstupanje može blagovremeno identifikovati i na njega blagovremeno odgovoriti. Alarmi treba da se aktiviraju ukoliko su nivoi upozorenja prekoračeni. Procedure treba da definišu mjere koje je potrebno preduzeti kao odgovor na alarme, uključujući razmatranje dodatnog mikrobiološkog monitoringa.

9.18 Preporučuje se da se sličan sistem koristi za prostor B klase čistoće vazduha, iako se učestalost uzorkovanja može smanjiti. Monitoring prostora B klase čistoće vazduha treba vršiti sa takvom

učestalošću i odgovarajućom veličinom uzorka da program bilježi svako povećanje nivoa kontaminacije i propust sistema. Ukoliko su nivoi upozorenja prekoračeni, alarmi treba da se aktiviraju.

9.19 Pri odabiru sistema monitoringa treba da se uzme u obzir svaki rizik koji potiče od materijala koji se koriste u proizvodnoj operaciji (npr. oni koji uključuju žive organizme, praškaste proizvode ili radiofarmaceutike) i koji mogu dovesti do bioloških, hemijskih ili radijacionih opasnosti.

9.20 U slučaju prisustva kontaminanata porijeklom iz procesa koji se obavlja i koji mogu potencijalno da oštete brojač čestica ili koji predstavljaju opasnost (npr. živi organizmi, praškasti proizvodi i opasnosti od zračenja), učestalost i strategija koje se primjenjuju treba da budu takvi da obezbijede klasifikaciju ambijentalnih uslova prostora prije i poslije izlaganja riziku. Neophodno je razmotriti učestaliji monitoring živih čestica kako bi se obezbijedio sveobuhvatni monitoring procesa. Takođe, monitoring treba da se vrši i tokom simuliranih operacija. Takve operacije treba obavljati u odgovarajućim intervalima. Pristup treba da bude definisan u CCS strategiji.

9.21 Veličina uzoraka za monitoring koji su uzeti pomoću automatizovanih sistema obično je rezultat funkcije brzine uzorkovanja tim sistemom. Nije neophodno da zapremina uzorka bude ista kao ona koja se koristi za formalnu klasifikaciju čistih soba i opreme za rad u čistoj sobi. Zapremina uzoraka za monitoring treba da budu obrazložene.

Ambijentalni i monitoring osoblja - žive čestice

9.22 Kada se obavljaju aseptične operacije, mikrobiološki monitoring treba da se sprovodi često primjenom kombinacije metoda kao što su taložne ploče, volumetrijsko uzorkovanje vazduha, uzorkovanje sa rukavica, odjeće i površina (npr. brisevi i kontaktne ploče). Korišćeni metod uzorkovanja treba da bude opravdan u okviru CCS strategije i treba da se pokaže da nema štetan uticaj na modele toka vazduha u prostoru A i B klase čistoće vazduha. Monitoring čistih soba i površina opreme treba da se obavlja na kraju operacije.

9.23 Monitoring živih čestica treba da se obavlja u čistim sobama i kada se u njima ne odvijaju uobičajene proizvodne operacije (npr. nakon dezinfekcije, prije početka proizvodnje, po završetku procesa proizvodnje serije i nakon perioda zastoja), kao i u povezanim sobama koje nijesu korišćene, kako bi se identifikovali potencijalni incidenti kontaminacije koji mogu uticati na kontrole u čistim sobama. U slučaju incidenta, mogu se odrediti dodatna mjesta uzorkovanja kao potvrda efikasnosti korektivnih mjera (npr. čišćenje i dezinfekcija).

9.24 Kontinuirani monitoring živih čestica u vazduhu u prostoru A klase čistoće vazduha (npr. uzorkovanje vazduha ili taložne ploče) treba sprovoditi tokom cijelog trajanja kritičnog procesa, uključujući montažu opreme (aseptično podešavanje) i kritični proces. Sličan pristup treba razmotriti za čiste sobe B klase čistoće vazduha na osnovu rizika od uticaja na aseptični proces. Monitoring treba da se vrši na takav način da sve intervencije, prolazni događaji i svako pogoršanje sistema bude zabilježeno, i da se izbjegne svaki rizik izazvan intervencijama u okviru operacija monitoringa.

9.25 Procjena rizika treba da obuhvati procjenu mjesta uzorkovanja, vrste i učestalosti monitoringa osoblja, u skladu sa aktivnostima koje se obavljaju i blizinom kritičnih prostora. Monitoring treba da uključi uzorkovanje osoblja u periodičnim intervalima tokom procesa. Uzorkovanje osoblja treba da se vrši na način koji neće ugroziti proces. Posebnu pažnju treba posvetiti monitoringu osoblja nakon njihovog uključivanja u kritične intervencije (minimum rukavice, ali može biti potreban i monitoring djelova odjeće u zavisnosti od procesa) i nakon svakog izlaska iz čiste sobe B klase čistoće vazduha (rukavice i odjeća). Ukoliko se monitoring rukavica vrši nakon kritičnih intervencija, neophodno je zamijeniti spoljne rukavice prije nastavka aktivnosti. Ukoliko se vrši monitoring odjeće nakon kritičnih intervencija, odjeću treba zamijeniti prije nastavka aktivnosti u čistoj sobi.

9.26 Mikrobiološki monitoring osoblja treba obavljati u prostoru A i B klase čistoće vazduha. Ukoliko su operacije manuelne (npr. aseptična izrada ili punjenje), povećani rizik povećava značaj mikrobiološkog monitoringa odjeće i obrazlaže se u okviru CCS strategije.

9.27 Ukoliko rutinski monitoring vrši osoblje iz proizvodnje, ovo treba da bude predmet redovnog nadzora od strane Sektora kvaliteta (vidjeti tačku 8.19).

9.28 Proizvođači treba da razmotre usvajanje odgovarajućih alternativnih sistema monitoringa kao što su brze metode, kako bi se ubrzalo otkrivanje problema mikrobiološke kontaminacije i smanjio rizik za proizvod. Ove brze i automatizovane metode mikrobiološkog monitoringa, mogu se usvojiti nakon što je validacija pokazala njihovu ekvivalentnost ili superiornost u odnosu na prethodno utvrđene metode.

9.29 Proizvođači treba da razmotre usvajanje odgovarajućih alternativnih monitoring sistema kao što su brze metode kako bi se ubrzala detekcija problema mikrobiološke kontaminacije i smanjio rizik za proizvod. Ove brze i automatizovane metode mikrobiološkog monitoringa mogu se usvojiti nakon što se kroz validaciju dokaže njihova ekvivalentnost ili superiornost u odnosu na ustanovljene metode.

9.30 Akcioni limiti za kontaminaciju živim česticama prikazani su u Tabeli 6

Tabela 6: Maksimalni akcioni limiti za kontaminaciju živim česticama

Klasa čistoće vazduha	Uzorak vazduha CFU /m ³	Taložne ploče (dijametar 90 mm) CFU /4 sata ^{a)}	Kontaktne ploče (dijametar 55mm), CFU / ploča ^{b)}	Otisak rukavice, uključujući 5 prstiju na obije ruke CFU / rukavica
A	Nema rasta ^{c)}			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

^{a)} - taložne ploče treba da budu izložene u prostoru A i B klase čistoće vazduha tokom trajanja operacija (uključujući i podešavanje opreme) i da se zamijene kao što je zahtijevano nakon najviše 4 sata (vrijeme izlaganja treba da bude određeno na osnovu validacije, uključujući studije oporavka i ne treba da ima nikakav negativan uticaj na podobnost korišćene podloge).

- Za prostor C i D klase čistoće vazduha, vrijeme (najviše 4 sata) i učestalost izlaganja taložnih ploča treba da budu zasnovani na upravljanju rizikom kvaliteta.

- Pojedinačne taložne ploče mogu da budu izložene manje od 4 sata.

^{b)} Navedeni limiti za kontaktne ploče primjenjuju se na opremu, čistu sobu i površine odjeće u prostoru A i B klase čistoće vazduha. Rutinski monitoring odjeće obično nije potreban za prostor C i D klase čistoće vazduha, u zavisnosti od njihove namjene.

^{c)} Treba napomenuti da svaki rast mikrobiološke kontaminacije u prostoru A klase čistoće vazduha treba da rezultira istragom.

Napomena 1: Treba napomenuti da su metode monitoringa navedene u gornjoj tabeli primjeri i da se druge metode mogu koristiti pod uslovom da ispunjavaju cilj da obezbijede informacije tokom cjelokupnog kritičnog procesa kada proizvod može da bude kontaminiran (npr. aseptično podešavanje linije, aseptični proces, aseptično punjenje i punjenje liofilizatora).

Napomena 2: Limiti iskazani u CFU primjenjuju se u cijelom dokumentu. Ukoliko se koriste različite ili nove tehnologije koje rezultate predstavljaju na način koji ne podrazumijeva CFU, proizvođač je dužan da naučno opravda primijenjene limite i ukoliko je moguće da ih poveže sa CFU.

9.31 Mikroorganizmi koji su detektovani u prostoru A i B klase čistoće vazduha treba da se identifikuju do nivoa vrste i da se procijeni potencijalni uticaj takvih mikroorganizama na kvalitet proizvoda (za svaku uključenu seriju) i ukupno stanje kontrole. Neophodno je razmotriti identifikaciju mikroorganizama detektovanih u prostoru C i D klase čistoće vazduha (na primjer ukoliko se prekorače akcioni limiti ili nivoi upozorenja) ili nakon izolacije organizama koji mogu ukazivati na gubitak kontrole, pogoršanje čistoće, ili koje je teško kontrolisati kao što su mikroorganizmi koji formiraju spore i plijesni, i sa dovoljnom učestalošću u cilju ažurnog poznavanja tipične flore u ovim prostorima.

Simulacija aseptičnog procesa (APS) (poznata i kao *media fill*)

9.32 Periodična provjera efikasnosti primijenjenih kontrola za aseptične procese treba da uključuje APS, korišćenjem sterilne hranljive podloge i/ili surogata umjesto proizvoda. APS ne treba smatrati primarnim načinom za validaciju aseptičnog procesa ili aspekata aseptičnog procesa. Efikasnost aseptičnog procesa treba odrediti kroz dizajn procesa, poštovanje farmaceutskog sistema kvaliteta i kontrole procesa, obuke i evaluaciju podataka monitoringa. Odabir odgovarajuće hranljive podloge i/ili surogata treba da se vrši na osnovu sposobnosti hranljive podloge i/ili surogata da imitiraju fizičke karakteristike proizvoda za koje je procijenjeno da predstavljaju rizik za sterilnost proizvoda tokom aseptičnog procesa. Kada faze procesa mogu indirektno uticati na održivost bilo koje unesene mikrobiološke kontaminacije, (npr. aseptično proizvedeni polučvrsti proizvodi, praškovi, čvrsti materijali, mikrosfere, lipozomi i druge formulacije u kojima se proizvod hladi ili zagrijava ili liofilizuje), neophodno je uspostaviti alternativne postupke koji prikazuju operacije na najbliži mogući način. Ukoliko se u djelovima APS koriste surogat materijali, kao što su puferi, surogat materijal ne treba da inhibira rast bilo kakve potencijalne kontaminacije.

9.33 APS treba da na najbliži mogući način imitira rutinski aseptični proizvodni proces i da uključuje sve kritične proizvodne korake, posebno sljedeće:

- i. APS treba da procijeni sve aseptične operacije koje se sprovode nakon ciklusa sterilizacije i dekontaminacije materijala koji se koriste u procesu do tačke zatapanja kontejnera.
- ii. Za formulacije koje ne mogu da se filtriraju, neophodno je procijeniti sve dodatne aseptične korake.
- iii. Ukoliko se aseptična proizvodnja vrši u inertnoj atmosferi, u simulaciji procesa inertni gas treba da bude zamijenjen vazduhom osim u slučaju kada je predviđena anaerobna simulacija.
- iv. U procesima koji zahtijevaju dodavanje sterilnih praškova treba koristiti prihvatljiv surogat materijal u istim kontejnerima kao što su oni koji se koriste u procesu koji se procjenjuje.
- v. Neophodno je izbjegavati zasebne simulacije pojedinačnih operacija (npr. procesi koji uključuju sušenje, miješanje, mljevenje i podjelu sterilnog praška). Svaka primjena pojedinačnih simulacija treba da bude podržana dokumentovanim obrazloženjem i da obezbijedi da pojedinačne simulacije zbirno i dalje u potpunosti pokrivaju cijeli proces.
- vi. Postupak simulacije procesa za liofilizirane proizvode treba da uključuje cijeli lanac aseptičnog proizvodnog procesa uključujući punjenje proizvoda, prenos, punjenje liofilizatora, reprezentativno trajanje zadržavanja u komori, pražnjenje liofilizatora i zatapanje/zaptivanje kontejnera sa proizvodom, pod određenim, dokumentovanim i opravdanim uslovima koji predstavljaju najgori slučaj operativnih parametara.
- vii. Simulacija procesa liofilizacije treba da oponaša sve aspekte procesa, osim onih koji mogu uticati na održivost ili oporavak kontaminanata. Npr., neophodno je izbjegavati ključanje ili stvarno zamrzavanje rastvora. Faktori koji se razmatraju pri određivanju APS dizajna uključuju, ukoliko je primjenljivo:
 - Upotrebu vazduha za razbijanje vakuuma umjesto azota ili drugih procesnih gasova.

- Simulaciju maksimalnog intervala od sterilizacije liofilizatora do njegove upotrebe.
- Simulaciju maksimalnog vremenskog perioda između filtracije i liofilizacije.
- Kvantitativne aspekte najgoreg slučaja situacija, npr., punjenje najvećeg broja tacni, simulacija najdužeg trajanja punjenja liofilizatora kada je komora otvorena ka okruženju.

9.34 APS treba da uzme u obzir različite aseptične manipulacije i intervencije za koje se zna da se odvijaju tokom normalne proizvodnje, kao i najgori slučaj situacija, i da uzme u obzir sljedeće:

- i. Inherentne i korektivne intervencije reprezentativne za rutinski proces treba da se sprovede na takav način i onoliko često koliko se sprovede tokom rutinskog aseptičnog procesa.
- ii. Uključivanje i učestalost intervencija tokom APS treba da budu zasnovani na procijenjenim rizicima za sterilnost proizvoda.

9.35 APS ne treba da se koristi za opravdavanje postupaka koji predstavljaju nepotrebne rizike kontaminacije.

9.36 Prilikom izrade APS plana, treba uzeti u obzir sljedeće:

- i. Identifikaciju uslova najgoreg slučaja koji pokrivaju relevantne varijable, kao što su veličina kontejnera i brzina linije, i njihov uticaj na proces. Ishod procjene treba da opravda izabrane varijable.
- ii. Određivanje reprezentativnih veličina kombinacija kontejnera/zatvarača koji će se koristiti za validaciju. Granični ili matrični pristup može se razmotriti za validaciju iste konfiguracije kontejnera/zatvarača za različite proizvode gdje je ekvivalencija procesa naučno opravdana.
- iii. Maksimalno dozvoljeno vrijeme stajanja za sterilne proizvode i opremu izloženu tokom aseptičnog procesa.
- iv. Zapremina punjenja po kontejneru, koja treba da bude dovoljna da obezbijedi da medijum bude u kontaktu sa svim površinama opreme i komponenti koje mogu direktno kontaminirati sterilni proizvod. Zapremina punjenja treba da obezbijedi dovoljno praznog prostora iznad sadržaja napunjenog kontejnera, za podršku potencijalnom rastu mikroorganizama i da obezbijedi da se zamućenje može detektovati tokom provjere.
- v. Zahtjev za zamjenu vazduhom bilo kog inertnog gasa koji se koristi u rutinskom aseptičnom proizvodnom procesu osim ukoliko nije predviđena anaerobna simulacija. U ovim situacijama neophodno je razmotriti uključivanje povremenih anaerobnih simulacija u okviru ukupne strategije validacije (vidjeti tačku 9.33 podtačku iii).
- vi. Izabrane hranljive podloge treba da budu sposobne da obezbijede rast određenih grupa poredbenih mikroorganizama kako je opisano u relevantnoj farmakopeji i odgovarajućih reprezentativnih lokalnih izolata.
- vii. Metod detekcije mikrobiološke kontaminacije treba da bude naučno opravdan kako bi se obezbijedilo da kontaminacija bude pouzdano detektovana.
- viii. Simulacija procesa treba da bude dovoljno duga da testira proces, operatore koji vrše intervencije, promjene smjena i sposobnost okruženja u kome se vrši proces da obezbijedi odgovarajuće uslove za proizvodnju sterilnog proizvoda.

- ix. Ukoliko je rad kod proizvođača organizovan u različitim ili produženim smjenama, APS simulacija treba da bude osmišljena tako da obuhvati faktore specifične za ove smjene za koje se procjenjuje da predstavljaju rizik za sterilnost proizvoda, na primjer maksimalno vrijeme trajanja tokom kojeg operater može biti prisutan u čistoj sobi.
- x. Simulaciju uobičajenih prekida aseptične proizvodnje tokom kojih dolazi do zastoja procesa (npr. promjene smjena, dopunjavanje posuda za doziranje, uvođenje dodatne opreme).
- xi. Obezbjedenje sprovođenja ambijentalnog monitoringa na način kako je potrebno za rutinsku proizvodnju i tokom cijelog trajanja simulacije procesa.
- xii. U slučaju kampanjske proizvodnje, kao što je primjena tehnologija barijera ili proizvodnja sterilnih aktivnih supstanci, neophodno je osmisliti i sprovesti simulaciju procesa kojom se simuliraju rizici povezani sa početkom i završetkom kampanje i dokazati da trajanje kampanje ne predstavlja nikakav rizik.
- xiii. Sprovođenje "APS za završetak proizvodnje ili kampanju" može se koristiti kao dodatno obezbjeđenje ili u svrhu istrage; međutim, ova primjena treba da bude opravdana u CCS i ne treba da bude zamjena za rutinsku APS simulaciju. Ukoliko se primjenjuje, treba dokazati da bilo koji rezidualni proizvod ne utiče negativno na oporavak od bilo koje potencijalne mikrobiološke kontaminacije.

9.37 Za sterilne aktivne supstance, veličina serije treba da bude dovoljno velika da simulira rutinsku operaciju, najgori slučaj operacija intervencije i da pokrije sve površine koje mogu doći u kontakt sa sterilnim proizvodom. Dodatno, svi simulirani materijali (surogati ili hranljive podloge) treba da budu podvrgnuti mikrobiološkoj procjeni. Materijali za simulaciju treba da budu dovoljni za odgovarajuću procjenu procesa koji se simulira i ne treba da ugroze oporavak mikroorganizama.

9.38 APS treba da se sprovodi kao dio inicijalne validacije sa najmanje tri uzastopna zadovoljavajuća simulaciona testa koja pokrivaju sve radne smjene u kojima se aseptični proces može odvijati, kao i nakon bilo kakve značajne izmjene operativnih praksi, pogona, usluga ili opreme za koje se procjenjuje da imaju uticaj na obezbjeđenje sterilnosti proizvoda (npr. izmjena HVAC sistema, opreme, procesa, broja smjena i broja osoblja, zatvaranje glavnog pogona). APS (periodična revalidacija) se obično ponavlja dva puta godišnje (približno svakih šest mjeseci) za svaki aseptični proces, svaku liniju za punjenje i svaku smjenu. Svaki operater treba da učestvuje u najmanje jednoj uspješnoj APS godišnje. Neophodno je razmotriti sprovođenje APS nakon posljednje serije prije planskog stajanja, prije dugih perioda neaktivnosti ili prije stavljanja linije van upotrebe (prestanaka rada), ili izmiještanja linije.

9.39 U slučaju kada se primjenjuju manuelne operacije (npr. aseptično miješanje ili punjenje), svaki tip kontejnera, zatvarač kontejnera i oprema treba da budu inicijalno validirani sa svakim operaterom koji učestvuje u najmanje 3 uzastopne uspješne APS, i revalidirani u jednoj APS približno na svakih 6 mjeseci za svakog operatera. Veličina serije za APS treba da simulira onu koja se koristi u rutinskom aseptičnom proizvodnom procesu.

9.40 Broj proizvedenih jedinica (napunjenih) za APS treba da bude dovoljan da efikasno simulira sve aktivnosti koje su reprezentativne za aseptični proizvodni proces. Opravdanje za broj jedinica koje će se napuniti treba da bude jasno obrazloženo u CCS strategiji. Obično, se puni najmanje 5000 do 10000 jedinica. Za male serije (npr. one manje od 5000 jedinica), broj kontejnera za APS treba da bude najmanje jednak veličini proizvodne serije.

9.41 Napunjene APS jedinice treba promućkati, zavrtjeti ili okrenuti prije inkubacije kako bi se obezbijedio kontakt medijuma sa svim unutrašnjim površinama kontejnera. Sve cjelovite jedinice iz APS simulacije treba da budu inkubirane i procijenjene, uključujući i jedinice sa kozmetičkim defektima ili one koje su prošle nedestruktivne inprocesne kontrolne provjere. Ukoliko se jedinice odbace tokom simulacije procesa i ne budu inkubirane, one treba da budu uporedive sa jedinicama koje se odbacuju tokom rutinskog punjenja, i samo ukoliko proizvodni SOP-ovi jasno navode ove jedinice moraju da budu uklonjene pod istim okolnostima (tj. vrsta intervencije; lokacija linije; određeni broj uklonjenih jedinica). Ni u kom slučaju ne treba ukloniti više jedinica tokom *media fill* intervencije nego što bi bilo uklonjeno tokom rutinske proizvodnje. Primjeri mogu uključivati one jedinice koje se moraju

odbaciti tokom rutinske proizvodnje nakon postupka podešavanja ili nakon određene vrste intervencije. Da bi se proces u potpunosti razumio i rizici kontaminacije procijenili tokom aseptičnog podešavanja ili obaveznih raščišćavanja linija, ove jedinice bi obično trebale da budu odvojeno inkubirane i ne bi nužno trebale da budu uključene u kriterijume prihvatljivosti za APS.

9.42 Ukoliko procesi uključuju materijale koji dolaze u kontakt sa površinama koje su u kontaktu sa proizvodom ali se zatim odbacuju (npr. ispirak), neophodno je simulirati odbačeni materijal sa hranljivom podlogom i inkubirati kao dio APS simulacije, osim ukoliko se jasno dokaže da ovaj postupak uklanjanja otpada nema uticaj na sterilnost proizvoda.

9.43 Napunjene APS jedinice treba da budu inkubirane u prozirnom kontejneru kako bi se obezbijedila vizuelna detekcija rasta mikroorganizama. Ukoliko kontejner sa proizvodom nije proziran (npr. ćilibarno staklo, neprozirna plastika), prozirni kontejneri identične konfiguracije mogu da se koriste kao pomoć u detekciji kontaminacije. Ukoliko ne može da se obezbijedi prozirni kontejner identične konfiguracije, neophodno je uspostaviti i validirati odgovarajuću metodu za detekciju rasta mikroorganizama. Mikroorganizmi izolovani iz kontaminiranih jedinica treba da budu identifikovani do nivoa vrste, ukoliko je izvodljivo, da bi se pomoglo u određivanju mogućeg izvora kontaminanta.

9.44 Napunjene APS jedinice treba da budu inkubirane bez nepotrebnog odlaganja kako bi se postigao najbolji mogući oporavak od potencijalne kontaminacije. Izbor uslova i trajanje inkubacije treba da budu naučno opravdani i validirani kako bi se obezbijedio odgovarajući nivo osjetljivosti detekcije mikrobiološke kontaminacije.

9.45 Po završetku inkubacije:

- i. Pregled napunjenih APS jedinica treba da obavlja osoblje koje je adekvatno obučeno i kvalifikovano za detekciju mikrobiološke kontaminacije. Pregled treba sprovoditi u uslovima koji olakšavaju identifikaciju bilo kakve mikrobiološke kontaminacije.
- ii. Uzorci napunjenih jedinica treba da budu podvrgnuti pozitivnoj kontroli zasijavanjem sa odgovarajućim opsegom poredbenih organizama i odgovarajućim reprezentativnim lokalnim izolatima.

9.46 Cilj treba da bude nulti rast. U slučaju kada je i jedna jedinica kontaminirana, APS simulacija je neuspješna i neophodno je preduzeti sljedeće mjere:

- i. Istragu radi utvrđivanja najvjerovatnijeg osnovnog uzroka.
- ii. Utvrđivanje i sprovođenje odgovarajućih korektivnih mjera.
- iii. Neophodno je sprovesti dovoljan broj uspješnih, uzastopnih, ponovljenih APS simulacija (obično najmanje 3), kako bi se pokazalo da je proces vraćen u stanje pod kontrolom.
- iv. Hitan pregled svih relevantnih zapisa koji se odnose na aseptičnu proizvodnju od posljednje uspješne APS simulacije.
 - a) Ishod pregleda zapisa treba da uključi procjenu rizika od potencijalnih narušavanja sterilnosti proizvedenih serija od posljednje uspješne APS simulacije.
 - b) Sve ostale proizvedene serije koje nijesu puštene u promet treba da budu uključene u obim istrage. Bilo koja odluka u vezi sa statusom njihovog puštanja u promet treba da uzme u obzir ishod istrage.

- v. Svi proizvodi koji su proizvedeni na liniji nakon neuspješne simulacije procesa treba da budu stavljeni u karantin do uspješnog rješavanja neuspješne simulacije procesa.
- vi. Ukoliko istraga osnovnog uzroka ukaže da je neuspjeh bio povezan sa aktivnostima operatera, neophodno je preduzeti mjere za ograničavanje aktivnosti operatera, sve do sprovođenja reobuke i rekvalifikacije.
- vii. Proizvodnja treba da se nastavi samo nakon završetka uspješne revalidacije.

9.47 Sve APS simulacije treba da budu u potpunosti dokumentovane i da uključuju usaglašavanje broja proizvedenih jedinica (npr. napunjene, inkubirane i neinkubirane jedinice). Obrazloženje za napunjene jedinice koje nisu inkubirane treba da bude sadržano u dokumentaciji. Sve intervencije tokom APS simulacije treba da budu evidentirane, uključujući vrijeme početka i završetka svake intervencije i osobu koja je učestvovala u intervenciji. Svi podaci o mikrobiološkom monitoringu, kao i drugi podaci o ispitivanjima treba da budu evidentirani u zapisu APS seriji.

9.48 Sprovođenje APS simulacije treba prekinuti samo u okolnostima kada pisane procedure zahtijevaju da postupanje sa komercijalnim serijama bude identično. Istraga u takvim slučajevima treba da bude dokumentovana.

9.49 Aseptični proces trebalo bi da bude podvrgnut ponavljanju inicijalne validacije ukoliko:

- i. Određeni aseptični se proces nije obavljao duže vrijeme.
- ii. Postoji izmjena u procesu, opremi, procedurama ili ambijentalnim uslovima koje mogu potencijalno da utiču na aseptični proces ili usljed dodavanja novih kontejnera za proizvode ili kombinacija zatvarača i kontejnera.

10 Kontrola kvaliteta (QC)

10.1 Neophodno je da bude na raspolaganju osoblje sa odgovarajućom obukom i iskustvom u mikrobiologiji, obezbjeđenju sterilnosti i poznavanju procesa koje će pružiti podršku proizvodnim aktivnostima, režimu ambijentalnog monitoringa i bilo kojoj istrazi u kojoj se procjenjuje uticaj mikrobiološki povezanih događaja na bezbjednost sterilnog proizvoda.

10.2 Specifikacije za polazne materijale, komponente i proizvode treba da sadrže zahtjeve za mikrobiološke, čestične i limite endotoksina/pirogena, kada je potreba za ovim ukazana monitoringom i/ili CCS strategijom.

10.3 Ispitivanje prethodnog biološkog opterećenja treba da se izvrši na svim serijama, kako onim koje su proizvedene aseptičnim postupkom, tako i kod terminalno sterilisanih proizvoda, a rezultati se razmatraju u okviru finalnog pregleda dokumentacije o proizvodnji serije. Neophodno je da postoje definisani limiti za prethodno biološko opterećenje neposredno prije završnog filtera za sterilizaciju ili procesa terminalne sterilizacije, koji su u vezi sa efikasnošću metode koja se koristi. Uzorci treba da budu uzeti tako da budu reprezentativni za scenario najgoreg slučaja (npr. na kraju vremena stajanja). Kada su postavljeni preveliki parametri sterilizacije za proizvode koji se sterilišu na kraju procesa, prethodno biološko opterećenje treba da se prati u odgovarajućim, definisanim intervalima.

10.4 Za proizvode za koje je odobreno parametarsko puštanje serije u promet, neophodno je da se uspostavi prateći program monitoringa prethodnog biološkog opterećenja prije sterilizacije za napunjeni proizvod prije pokretanja ciklusa sterilizacije i da se izvrši ispitivanje biološkog opterećenja za sve serije. Mjesta uzorkovanja napunjenih jedinica prije sterilizacije treba da budu zasnovane na scenariju najgoreg slučaja i da budu reprezentativne za seriju. Svaki organizam detektovan tokom ispitivanja prethodnog biološkog opterećenja treba bude identifikovan i da se utvrdi njegov uticaj na efikasnost određenog procesa sterilizacije. Ukoliko je potrebno, treba sprovesti monitoring nivoa endotoksina/pirogena.

10.5 Test sterilnosti koji se vrši na gotovom proizvodu treba posmatrati samo kao posljednju u nizu kontrolnih mjera pomoću kojih se obezbjeđuje sterilnost. Ne može se koristiti za obezbjeđenje sterilnosti proizvoda koji ne ispunjava svoje parametre dizajna, proceduralne ili validacione parametre. Test treba da bude validiran za konkretan proizvod.

10.6 Test sterilnosti treba da se vrši u aseptičnim uslovima. Uzorci uzeti za testiranje sterilnosti treba da budu reprezentativni za cijelu seriju, ali posebno treba da uključuju uzorke uzete iz dijelova serije za koje se smatra da su najviše izloženi riziku kontaminacije, npr.:

- i. Za proizvode koji su punjeni aseptično, uzorci treba da uključuju kontejnere napunjene na početku i na kraju serije. Uzimanje dodatnih uzoraka, npr. nakon kritičnih intervencija treba razmotriti na osnovu rizika.
- ii. Za proizvode koji su termički sterilisani u svojim finalnim kontejnerima, uzeti uzorci treba da budu reprezentativni za lokacije najgoreg slučaja (npr. potencijalno najhladniji ili dio koji se najsporije zagrijava za svaki tovar sterilizatora).
- iii. Za liofilizovane proizvode, uzorci se uzimaju iz različitih tovara liofilizacije.

Napomena: Ukoliko proizvodni proces rezultira pod-serijama (npr. za terminalno sterilisane proizvode), neophodno je uzeti uzorke za ispitivanje sterilnosti iz svake pod-serije i izvršiti test sterilnosti za svaku pod-seriju. U ovim slučajevima neophodno je razmotriti i vršenje odvojenih ispitivanja i za druga ispitivanja gotovih proizvoda.

10.7 Za neke proizvode možda neće biti moguće da se rezultat testa sterilnosti dobije prije puštanja serije u promet jer je rok trajanja tih proizvoda prekratak da bi se sačekao završetak testa sterilnosti. U ovim slučajevima, treba procijeniti i dokumentovati dodatna razmatranja u pogledu dizajna procesa i dodatnog monitoringa i/ili alternativnih metoda ispitivanja koji su potrebni za ublažavanje identifikovanih rizika.

10.8 Bilo koji postupak (npr. isparenje vodonik peroksida, ultraljubičasto svjetlo) koji se prije testiranja koristi za dekontaminaciju spoljašnjih površina uzoraka za test sterilnosti, ne treba negativno da utiče na osjetljivost metode ispitivanja ili pouzdanost uzorka.

10.9 Kontrola kvaliteta podloga koje se koriste za testiranje proizvoda trebalo bi da bude ispitana prije upotrebe u skladu sa odgovarajućom farmakopejom. Podloge koje se koriste za ambijentalni monitoring i APS treba da budu ispitane na podsticanje rasta prije upotrebe, primjenom naučno opravdanih i određenih grupa referentnih mikroorganizama i uključujući odgovarajuće reprezentativne lokalne izolate. Ispitivanje kontrole kvaliteta hranljivih podloga obično obavlja krajnji korisnik. Svako oslanjanje na testiranje od strane ugovorne laboratorije ili ispitivanje podloga od strane dobavljača treba da bude opravdano, i u ovom slučaju, uz detaljno razmatranje uslova transporta i isporuke.

10.10 Podaci iz ambijentalnog monitoringa i podaci o trendovima za klasifikovane prostore treba da se pregledaju u okviru procesa sertifikovanja/puštanja serije proizvoda u promet. Potrebno je da postoje pisane procedure koje opisuju mjere koje je potrebno preduzeti ukoliko se utvrdi da su podaci ambijentalnog monitoringa van trenda (OOT) ili da odstupaju od utvrđenih limita. Podaci ambijentalnog monitoringa za proizvode sa kratkim rokom trajanja možda neće biti dostupni za vrijeme njihove proizvodnje; u kom slučaju, usklađenost treba da uključuje pregled najnovijih dostupnih podataka. Proizvođači ovih proizvoda treba da razmotre primjenu brzih/alternativnih metoda.

10.11 Kad se brze i automatizovane mikrobiološke metode koriste za opšte proizvodne svrhe, one treba da budu validirane za relevantne proizvode ili procese.

Rječnik

Akcioni limit - Ustanovljena relevantna mjera (npr. limiti za mikroorganizme ili čestice u vazduhu) koja, kada se prekorači, treba da pokrene odgovarajuću istragu i korektivne mjere na osnovu istrage.

Asepsa - Stanje kontrole koje se postiže korišćenjem aseptičnog radnog prostora i obavljanjem aktivnosti na način koji sprečava mikrobiološku kontaminaciju izloženog sterilnog proizvoda.

Aseptična priprema/proces - Rukovanje sterilnim proizvodom, kontejnerima i/ili uređajima u kontrolisanom okruženju u kome je dovod vazduha, materijali i osoblje regulisano kako bi se spriječila kontaminacija mikroorganizmima, endotoksinima/pirogenima i česticama.

Barijera - Fizičko odvajanje koja pruža aseptičnu zaštitu prostora u kome se vrši proces (obično A klase čistoće vazduha), odvajanjem od okruženja. Ovi sistemi često djelimično ili u potpunosti koriste tehnologije barijera koje su poznate kao RABS ili izolatori.

Biološka dekontaminacija - Proces eliminacije biološkog opterećenja živim mikroorganizmima upotrebom sporocidnih hemijskih sredstava.

Biološki indikatori (Biological Indicators (BI)) - Populacija mikroorganizama zasijanih na odgovarajuću podlogu (npr. rastvor, kontejner ili zatvarač) i stavljenih unutar sterilizatora ili punjenja sterilizatora ili na mjestima u prostoru, kako bi se fizičkim ili hemijskim procesom odredila efikasnost ciklusa sterilizacije ili dezinfekcije. Indikatorski mikroorganizam se bira i validira na osnovu njegove otpornosti na dati proces. Ulazna D-vrijednost serije, broj mikroorganizama i mikrobiološki kvalitet definišu kvalitet BI.

Biološko opterećenje (Bioburden) - Ukupan broj mikroorganizama povezanih sa: osobljem, ambijentalnim uslovima (vazduh i površine), opremom, pakovanjem proizvoda, polaznim materijalima (uključujući vodu), inprocesnim materijalima ili gotovim proizvodima

Čist prostor - Prostor sa definisanim standardima čestične i mikrobiološke kontaminacije koji obično sadrži nekoliko povezanih čistih soba.

Čista soba - Soba koja je konstruisana, koja se održava i kontroliše tako da se spriječi čestična i mikrobiološka kontaminacija lijekova. Takva soba je klasifikovana i kontinuirano ispunjava odgovarajući nivo čistoće vazduha.

Čišćenje - Postupak uklanjanja kontaminacije, npr. rezidua proizvoda ili rezidua dezinficijensa.

D-vrijednost - Vrijednost parametra sterilizacije (trajanje ili apsorbirana doza) koja je potrebna za smanjenje broja živih organizama na 10% od prvobitnog broja.

Dekontaminacija - Cjelokupan proces uklanjanja ili smanjenja svih kontaminanata (hemikalija, otpada, rezidua/ostataka ili mikroorganizama) iz prostora, sa predmeta ili osobe. Metoda dekontaminacije koja se koristi (npr. čišćenje, dezinfekcija, sterilizacija) treba da bude izabrana i validirana tako da se postiže nivo čistoće koji odgovara namjeravanoj upotrebi dekontaminiranog predmeta. Vidjeti takođe definiciju za biološku dekontaminaciju.

Depirogenizacija - Proces osmišljen da ukloni ili inaktivira pirogeni materijal (npr. endotoksin) do određene minimalne količine.

Dezinfekcija - Proces kojim se postiže smanjenje broja mikroorganizama ireverzibilnim djelovanjem proizvoda na njihovu strukturu ili metabolizam, do nivoa koji se smatra odgovarajućim za definisanu svrhu.

Endotoksin - Pirogeni proizvod (tj. lipopolisaharid) prisutan u ćelijskom zidu Gram negativnih bakterija. Endotoksin može, kod pacijenata koji primaju injekcije, dovesti do reakcija koje mogu

dovesti do stanja od groznice do smrti.

Extractables - Hemijske komponente koje, kada su izložene odgovarajućem rastvaraču u ekstremnim uslovima, migriraju sa površine procesne opreme u proizvod ili materijal koji se obrađuje.

Filter za sterilizaciju - Filter koji, nakon odgovarajuće validacije, uklanja definisani broj mikroorganizama iz tečnosti ili gasa za proizvodnju sterilnog efluenta. Veličina otvora ovih filtera obično je jednaka ili manja od 0,22 µm.

First air - Izraz se odnosi se na filtrirani vazduh čiji tok nije prekinut prije kontakta sa izloženim proizvodom i površinama koje su u kontaktu sa proizvodom, sa mogućnošću dodavanja kontaminacije u vazduh prije nego što dospije do kritične zone.

Formiranje-punjenje-zatapanje (Form-Fill-Seal (FFS)) - Automatizovan proces punjenja koji se obično koristi za terminalno sterilisane proizvode, u toku kojeg se formira primarni kontejner od kontinuirane ravne urolane folije za pakovanje, dok se formirani kontejner istovremeno puni proizvodom a napunjeni kontejneri zatapaju u kontinuiranom postupku. FFS procesi mogu da koriste sistem jedne mreže (jedna ravna rolna folije obmotana oko sebe za formiranje šupljine) ili sistem dvostruke mreže (dvije ravne rolne folije spojene za formiranje šupljine), često uz pomoć vakuumskih kalupa ili gasova pod pritiskom. Formirana šupljina se puni, zatapa i sječe na djelove. Folije se obično sastoje od polimernog materijala, folije obložene polimerom ili drugog odgovarajućeg materijala

Glava za izokinetičko uzorkovanje - Glava za uzorkovanje projektovana tako da ometa vazduh u najmanjoj mogućoj mjeri tako da u mlaznicu ulaze iste čestice koje bi se našle u prostoru i da mlaznica ne postoji (tj. uslov za uzorkovanje u kome je srednja brzina vazduha koji ulazi u uvodnik glave za uzorkovanje skoro identična (± 20 odsto) srednjoj brzini toka vazduha na tom mjestu)

HEPA filter - Filter visoke efikasnosti za čestice u vazduhu sa specifikacijom u skladu sa relevantnim međunarodnim standardom

Uduvavanje-punjenje-zatapanje (Blow-Fill-Seal (BFS)) - Tehnologija kojom se kontejneri formiraju od termoplastičnog granulata, pune proizvodom, a zatim zatapaju u kontinuiranom, integrisanom, automatizovanom procesu. Dva najčešća tipa BFS mašine su tip šatla (*Shuttle*) (sa sječenjem parizona) i rotacioni tip (zatvoreni parizon).

Inherentna intervencija - Intervencija koja je sastavni dio aseptičnog procesa i potrebna je za podešavanje, rutinsku operaciju i/ili monitoring (npr. aseptična montaža, dopuna kontejnera, ambijentalno uzorkovanje). Inherentne intervencije su neophodne za sprovođenje aseptičnog procesa u skladu sa procedurom ili radnim uputstvom.

Interni sterilni konektor - Uređaj koji smanjuje rizik od kontaminacije tokom procesa konektovanja; ovo može biti mehaničko ili fuziono zatapanje.

Izolator - Zatvoren prostor koji može da bude podvrgnut ponovljivoj unutrašnjoj biološkoj dekontaminaciji, sa internim radnim prostorom koji ispunjava uslove A klase čistoće vazduha, koji pruža beskompromisnu, kontinuiranu izolaciju svoje unutrašnjosti od spoljašnjeg okruženja (npr. okolni vazduh čiste sobe i osoblje). Postoje dvije glavne vrste izolatora:

i. Zatvoreni izolatorski sistemi isključuju spoljašnju kontaminaciju unutrašnjosti izolatora transferom materijala preko aseptične konekcije sa pomoćnom opremom, a ne korišćenjem otvora u okruženju. Zatvoreni sistemi ostaju zaptiveni tokom operacija.

ii. Otvoreni izolatorski sistemi su dizajnirani tako da omoguće kontinuirano ili polu-kontinuirano unošenje i/ili iznošenje materijala tokom operacija kroz jedan ili više otvora. Otvori su projektovani (npr. korišćenjem kontinuiranog nadpritiska) tako da isključuju unos spoljašnjih kontaminanata u izolator.

Ispitivanje integriteta filtera - Test kojim se potvrđuje da je filter (za proizvod, za gas ili HVAC filter) zadržao svoja svojstva zadržavanja i nije oštećen tokom rukovanja, instalacije ili obrade.

Jednosmjerni tok vazduha - Tok vazduha koji se kreće u jednom smjeru na robustan i ujednačen način, i dovoljnom brzinom za reproducibilno uklanjanje čestica iz kritičnog prostora u kome se vrši proces ili testiranje.

Jedinica sa jednosmjernim tokom vazduha (*Unidirectional Airflow unit (UDAF)*) - Laminar koji se snabdijeva filtriranim vazduhom jednosmjernog toka (ranije nazivan laminar ili *Laminar Airflow Unit (LAF)*).

Jedinica koja formira koloniju (*Colony Forming Unit (CFU)*) - Mikrobiološki termin koji opisuje jednu detektabilnu koloniju koja potiče od jednog ili više mikroorganizama. Jedinice koje formiraju kolonije obično se iskazuju kao CFU/ml za uzorke tečnosti, CFU/m³ za uzorak vazduha, i CFU po uzorku za uzorke koji se uzimaju pomoću čvrste hranljive podloge kao što su taložne ili kontaktne ploče.

Kampanjska proizvodnja - Proizvodnja niza serija istog proizvoda u kontinuitetu u datom vremenskom periodu uz striktno poštovanje utvrđenih i validiranih kontrolnih mjera.

Klasifikovan prostor - Prostor koji sadrži određeni broj čistih soba (vidjeti definiciju za čiste sobe).

Klasifikacija čiste sobe - Metoda procjene nivoa čistoće vazduha u odnosu na specifikaciju za čistu sobu ili opremu za rad u čistom prostoru mjerenjem ukupne koncentracije čestica.

Kvalifikacija oblačenja - Program koji utvrđuje, inicijalno i periodično, sposobnost pojedinca da obuče kompletnu odjeću.

Kvalifikacija čiste sobe - Metoda procjene nivoa usklađenosti klasifikovane čiste sobe ili opreme za rad u čistom prostoru sa njenom namjenom.

Kontaminacija - Neželjeno unošenje nečistoća mikrobiološke prirode (količina i vrsta mikroorganizama, pirogen) ili stranih čestica u ili na: polazni materijal, međuprodukt, aktivnu supstancu ili lijek, tokom procesa proizvodnje, uzorkovanja, pakovanja ili ponovnog pakovanja, skladištenja ili transporta, koje mogu negativno uticati na kvalitet proizvoda.

Korektivna intervencija - Intervencija koja se sprovodi radi korigovanja ili prilagođavanja aseptičnog procesa tokom njegovog izvršenja. Ona ne mora da se sprovodi određenom učestalošću u rutinskom aseptičnom postupku. Primjeri uključuju raščišćavanje zaglavljenih komponenti, zaustavljanje curenja, podešavanje senzora i zamjenu dijelova opreme.

Kritične površine - Površine koje mogu doći u direktan kontakt ili direktno uticati na sterilni proizvod ili njegove kontejnere ili zatvarače. Kritične površine se sterilisu prije početka proizvodne operacije, a sterilnost se održava tokom postupka.

Kritična zona - Mjesto u prostoru u kome se vrši aseptičan proces gdje su proizvod i kritične površine izložene ambijentalnim uslovima okruženja.

Kritična intervencija - Intervencija (korektivna ili očekivana/uobičajena) u kritičnoj zoni.

Leachables - Hemijske komponente koje migriraju u proizvode sa površine procesne opreme koje dolaze u kontakt sa proizvodom ili kontejnera, pod uobičajenim uslovima upotrebe i/ili čuvanja.

Liofilizacija - Fizičko-hemijski postupak sušenja kojim se, iz vodenih i nevodenih sistema, uklanjaju rastvarači sublimacijom prvenstveno da bi se postigla stabilnost proizvoda ili materijala. Liofilizacija je sinonim za termin sušenje zamrzavanjem.

Lokalni izolati - Relevantni reprezentativni mikroorganizmi na lokaciji koji se često identifikuju

ambijentalnim monitoringom u klasifikovanim zonama, posebno u onim A i B klase čistoće vazduha, monitoringom osoblja ili pozitivnim rezultatima testa sterilnosti.

Manuelni aseptični proces - Aseptični postupak u kome operater vrši manuelno miješanje, punjenje, stavljanje i/ili zatvaranje otvorenog kontejnera sa sterilnim proizvodom.

Mrtav ugao - Dužina necirkularne cijevi (u kojoj tečnost može ostati statična) koja je veća od 3 unutrašnja prečnika cijevi.

Najgori slučaj - Skup uslova koji obuhvata procesne limite i okolnosti, uključujući one u okviru standardnih operativnih procedura, koji predstavljaju najveću šansu za neuspjeh procesa ili proizvoda (u poređenju sa idealnim uslovima). Ovakvi uslovi imaju najveći potencijal, ali ne moraju uvijek da dovedu do neuspjeha proizvoda ili procesa.

Nivo upozorenja - Ustanovljena relevantna mjera (npr. nivoi mikroorganizama ili čestica u vazduhu) koja daje rano upozorenje na potencijalno odstupanje od uobičajenih operativnih uslova i validiranog stanja, što ne mora nužno da predstavlja osnovu za korektivne mjere, ali pokreće odgovarajuću kontrolu i praćenje radi rješavanja potencijalnog problema. Nivoi upozorenja utvrđuju se na osnovu rutinskih i kvalifikacionih trendova rezultata i periodično se preispituju. Nivo upozorenja može da se zasniva na nekoliko parametara uključujući neželjene trendove, pojedinačna odstupanja u odnosu na postavljeni limit i ponavljajuće događaje.

Operater - Svaka osoba koja učestvuje u procesnim operacijama, uključujući podešavanje linije, punjenje, održavanje, ili drugo osoblje povezano sa proizvodnim aktivnostima.

Parizon - Polimerna cijev koju BFS mašina istiskuje, iz koje se formiraju kontejneri.

Pacijent - Čovjek ili životinja uključujući učesnike u kliničkom ispitivanju.

Pirogen - Supstanca koja izaziva febrilnu reakciju kod pacijenata koji primaju injekcije;

"Pretjerani" parametri sterilizacije (overkill) - Postupak koji je dovoljan da obezbijedi smanjenje mikroorganizama ne manje od 12 log₁₀ sa minimalnom D-vrijednošću od 1 minuta.

Prestanak rada - Kada se proces, oprema ili čista soba stavljaju van upotrebe i više se neće koristiti.

Simulacija aseptičnog procesa (APS) - Simulacija cjelokupnog aseptičnog proizvodnog procesa u cilju potvrđivanja sposobnosti procesa da obezbjeđuje sterilnost proizvoda. Uključuje sve aseptične operacije povezane sa rutinskom proizvodnjom, npr.: montažu opreme, pripremu/izradu formulacije, procese punjenja, liofilizaciju i zatapanje, po potrebi.

Sirovina - Bilo koja supstanca namijenjena za upotrebu u proizvodnji sterilnog proizvoda, uključujući one koji ne moraju da ulaze u sastav finalnog proizvoda.

Port za brzi transfer (Rapid Transfer System/Port (RTP)) - Sistem koji se koristi za transfer predmeta u RABS ili izolatore koji minimizira rizik za kritičnu zonu. Primjer bi mogao da bude kontejner za brzi transfer sa alfa/beta portom.

Sistem barijera za ograničavanje pristupa (RABS) - Sistem koji obezbjeđuje zatvoreno, ali ne potpuno zaptiveno okruženje koje ispunjava definisane uslove kvaliteta vazduha (za aseptičan proces u prostoru A klase čistoće vazduha), i koristi čvrsti zid i integrisane rukavice za odvajanje unutrašnjosti sistema od okruženja čiste sobe. Za dezinfekciju i dekontaminaciju unutrašnjih površina RABS koristi se sporocidno sredstvo. Operateri koriste rukavice, kombinezone, RTP i druge integrisane transferne portove za manipulaciju ili transfer materijala u unutrašnjost RABS. U zavisnosti od dizajna, vrata se rijetko otvaraju i to samo pod strogo unaprijed definisanim uslovima.

Sistem za vodu - Sistem za proizvodnju/prečišćavanje, čuvanje i distribuciju vode, obično usklađen sa

specifičnom farmakopejskom klasom čistoće (npr. prečišćena voda i voda za injekcije (WFI)).

Sistemi za jednokratnu upotrebu (Single Use Systems (SUS)) - Sistemi u kojima se komponente koje dolaze u kontakt sa proizvodom koriste samo jednom za zamjenu opreme za višekratnu upotrebu kao što su transferni vodovi od nerđajućeg čelika ili kontejneri za proizvod u bulku. SUS u ovom dokumentu su oni sistemi koji se koriste u postupcima proizvodnje sterilnih proizvoda i obično se sastoje od komponenti za jednokratnu upotrebu kao što su vreće, filteri, cijevi, konektori, boce za čuvanje i senzori.

Snabdijevanje vazduhom A klase čistoće - Vazduh koji prolazi kroz filter koji je kvalifikovan kao sposoban da proizvede kvalitet vazduha A klase čistoće, ali gdje ne postoji zahtjev za kontinuirano praćenje ukupnog broja čestica ili ispunjavanje limita za monitoring živih organizama prostora A klase čistoće vazduha. Posebno se koristi za zaštitu bočica zatvorenih zatvaračem kod kojih kapica još nije zaptivena.

Sporocidno sredstvo - Sredstvo koje uništava spore bakterija i gljivica kada se koristi u dovoljnoj koncentraciji za određeno kontaktno vrijeme. Očekuje se da će uništiti sve vegetativne mikroorganizme.

Sterilni proizvod - Za potrebe ovih smjernica, sterilni proizvod se odnosi na jedan ili više sterilisanih elemenata izloženih aseptičnim uslovima i koji na kraju čine sterilnu aktivnu supstancu ili sterilni gotov proizvod. Ovi elementi uključuju kontejnere, zatvarače i komponente gotovog lijeka, odnosno, proizvod koji postaje sterilan postupkom terminalne sterilizacije.

Strategija kontrole kontaminacije (Contamination Control Strategy (CCS)) - Planirani set kontrola za mikroorganizme, endotoksine/pirogene i čestice, koje proističu iz trenutnog razumijevanja proizvoda i procesa, i obezbjeđuju performanse procesa i kvalitet proizvoda. Ove kontrole mogu uključivati parametre i atribute koji se odnose na aktivnu supstancu, pomoćnu supstancu i materijale i komponente lijeka, uslove rada pogona i opreme, kontrole tokom procesa, specifikacije gotovog proizvoda i povezane metode i učestalost monitoringa i kontrola.

Test zadržavanja bakterija - Ovaj test se sprovodi radi potvrđivanja da filter može da ukloni bakterije iz gasa ili tečnosti. Test se obično vrši korišćenjem standardnog mikroorganizma, kao što je *Brevundimonas diminuta* u minimalnoj koncentraciji od 10^7 CFU/cm².

Terminalna termička obrada nakon aseptičnog procesa - Terminalni vlažni termički postupak koji se koristi nakon aseptičnog procesa koji dokazano pruža nivo obezbjeđenja sterilnosti (SAL) $\leq 10^{-6}$, ali u kome zahtjevi za sterilizaciju parom (na primjer, $F_0 \geq 8$ min) nijesu ispunjeni. Ovo može biti korisno za uništavanje virusa koji ne mogu da se uklone filtracijom.

Terminalna sterilizacija - Primjena letalnog sredstva ili uslova sterilizacije na proizvod u njegovom finalnom kontejneru kako bi se postigao unaprijed određeni nivo obezbjeđenja sterilnosti (SAL) od 10^{-6} ili veći (npr. teoretska vjerovatnoća postojanja jednog živog mikroorganizma na ili u sterilisanoj jedinici jednaka je ili manja od 1×10^{-6} (jedan u milion)).

Transferna komora - Sinonim za vazdušni propusnik (vidjeti definiciju za vazdušni propusnik), ali obično manje veličine.

Turbulentan tok vazduha - Vazduh čiji tok nije jednosmjernan. Turbulentan vazduh u čistim sobama koristi se za ispiranje čiste sobe ublažavanjem mješovitog toka i za održavanje vazduha prihvatljivog kvaliteta.

Vazdušni propusnik (Airlock) - Zatvoreni prostor sa vratima koja se međusobno zaključavaju, projektovan da održava kontrolu vazdušnog pritiska između susjednih prostorija (obično različite klase čistoće vazduha). Namjena propusnika je da spriječi unos čestica i kontaminaciju mikroorganizmima iz prostora niže klase čistoće vazduha.

Vrijeme postizanja ravnoteže - Period koji protekne između postizanja temperature sterilizacije na referentnoj tački mjerenja i postizanja temperature sterilizacije u svim tačkama u okviru tovara

sterilizatora.

Zatvoreni sistem - Sistem u kome proizvod nije izložen ambijentalnim uslovima okruženja. Ovo se može postići, na primjer, upotrebom kontejnera za proizvode u bulku (kao što su rezervoari ili vreće) koji su međusobno povezani cijevima ili cjevovodom kao sistem, a kada se koriste za sterilne proizvode, cijeli sistem se sterilizuje nakon povezivanja. Primjeri za ovo mogu da uključuju (ali nijesu ograničeni na) sisteme za višekratnu upotrebu velikih razmjera kao što su oni koji se koriste u proizvodnji aktivnih supstanci ili sisteme vreća za jednokratnu upotrebu i razvodnika kao što su oni koji se koriste u proizvodnji bioloških proizvoda. Zatvoreni sistemi se ne otvaraju do završetka operacije. Upotreba termina "zatvoreni sistemi" u ovom Aneksu ne odnosi se na sisteme kao što su RABS ili sistemi izolatora.

Z-vrijednost - Temperaturna razlika koja dovodi do 10-struke izmjene D-vrijednosti bioloških indikatora