

## Pokyny pro správnou výrobní praxi

# Doplněk 1 - Výroba sterilních léčivých přípravků

Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products, ve znění platném k 25.08.2023.

### Pravidla, jimiž se řídí léčivé přípravky v Evropské unii

#### Svazek 4 Pokyny EU ke správné výrobní praxi humánních a veterinárních léčivých přípravků

### Doplněk 1

#### Výroba sterilních léčivých přípravků

**Právní rámec publikace podrobných pokynů:** článek 47 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků a nařízení 2019/6 o veterinárních léčivých přípravcích. Tento dokument poskytuje technické pokyny k principům a pokynům správné výrobní praxe (SVP) léčivých přípravků v souladu se směrnicí Komise (EU) 2017/1572 pro humánní léčivé přípravky, směrnicí 91/412/EHS pro veterinární přípravky a nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2017/1569, kterým se doplňuje nařízení (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních stanovením zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi pro hodnocené humánní léčivé přípravky a pravidel provádění inspekcí.

Cílem tohoto doplňku je pomoci národním orgánům při používání legislativy EU. K oficiální interpretaci práva EU je oprávněn pouze Soudní dvůr Evropské unie.

**Stav dokumentu:** Revize verze doplňku 1 z r. 2007.

#### Historie dokumentu

Předchozí verze ze dne 30. května 2003, v platnosti od	září 2003
Revize za účelem sjednocení tabulky klasifikace čistých prostorů s pokyny k simulacím aseptických procesů, sledování mikrobiologické zátěže a uzavírání lahviček	listopad 2005 až prosinec 2007
Datum vstupu v platnost a nahrazení	1. března 2009/1. března 2010 Pozn.: ustanovení o uzavírání injekčních lahviček byla implementována dne 1. března 2010.

**Důvody změn:** pracovní skupina inspektorů SVP/SDP a výbor PIC/S společně doporučují revizi stávající verze doplňku 1, o výrobě sterilních léčivých přípravků tak, aby se zohlednily změny v regulačním a výrobním prostředí. Nové pokyny mají objasnit, jak mohou výrobci využívat nové možnosti, které jim nabízí lepší porozumění procesu a využití inovativních nástrojů popsanych v pokynech ICH Q9 a Q10.

Revize doplňku 1 by měla rovněž zohlednit související změny v ostatních kapitolách a doplňcích SVP jakož i dalších regulačních dokumentech. Revidované pokyny se pokusí odstranit nejednoznačnosti a inkonsistence a zohlední technologický pokrok.

**Termín pro uvedení v platnost:**

- 25. srpna 2023: jeden rok od data zveřejnění ve svazku 4 Eudralex
- 25. srpna 2024: dva roky od data zveřejnění ve svazku 4 Eudralex pro bod 8.123

## Mapa dokumentu

1	Kapitola Rozsah	Obecný přehled Zahrnuje další oblasti (kromě sterilních přípravků), na které lze obecné zásady doplňku vztáhnout.
2	Zásady	Obecné zásady vztahující se na výrobu sterilních přípravků.
3	Farmaceutický systém jakosti (PQS)	Zaměřuje se na specifické požadavky PQS, když se uplatňuje na sterilní přípravky.
4	Prostory	Obecné pokyny týkající se specifických požadavků na design prostorů a také pokyny ke kvalifikaci prostorů, včetně použití bariérové technologie.
5	Zařízení	Obecné pokyny k designu a provozu zařízení.
6	Média	Pokyny týkající se specifických požadavků na média, jako je voda, plyn a vakuum.
7	Pracovníci	Pokyny k požadavkům na specifická školení, znalosti a dovednosti. Zahrnuty jsou i pokyny týkající se kvalifikace pracovníků.
8	Vlastní výroba a specifické technologie	Pokyny k přístupům, které je třeba uplatnit v procesech aseptické a terminální sterilizace. Pokyny k přístupům ke sterilizaci přípravků, vybavení a složek obalů. Rovněž pokyny k různým technologiím, jako je lyofilizace a Form-Fill-Seal, kde se uplatňují specifické požadavky.
9	Monitorování prostředí a procesů	Tato kapitola se liší od pokynů uvedených v kapitole 4 v tom smyslu, že pokyny zde uvedené se vztahují na průběžné rutinní kontroly týkající se designu systémů a nastavení akčních limitů a úrovní varování a přezkoumání trendů dat. Tato kapitola dále zahrnuje pokyny k požadavkům na simulace aseptických procesů (APS).
10	Kontrola jakosti (QC)	Pokyny k některým specifickým požadavkům na kontrolu jakosti vztahujícím se na sterilní přípravky.
11	Glosář	Vysvětlení specifické terminologie.

## **1 Rozsah**

Výroba sterilních přípravků zahrnuje širokou škálu nejrůznějších druhů sterilních přípravků (léčivá látka, pomocná látka, primární obalový materiál a konečná léková forma), velikostí balení (o jedné jednotce nebo více jednotkách), procesů (od vysoce automatizovaných systémů až po manuální postupy) a technologií (např. biotechnologie, klasické systémy výroby malých molekul a uzavřené systémy). Tento doplněk obsahuje obecné pokyny, které se mají uplatňovat při designu a kontrole prostorů, zařízení, systémů a postupů používaných pro výrobu všech sterilních přípravků s použitím zásad řízení rizik pro jakost (QRM), aby se zabránilo kontaminaci konečného přípravku mikroorganismy, částicemi a endotoxiny/pyrogeny.

QRM se vztahuje na celý tento dokument a za běžných okolností se na něj v jednotlivých odstavcích neodkazuje. V případě, že jsou uvedeny specifické limity nebo četnosti či rozmezí, je třeba je považovat za minimální požadavek. Uvádějí se s ohledem na historické regulační zkušenosti s problémy, které byly zjištěny a měly dopad na bezpečnost pacientů.

Záměrem tohoto doplňku je poskytnout pokyny pro výrobu sterilních přípravků. Nicméně některé ze zásad a pokynů, jako je strategie kontroly kontaminace, design prostorů, klasifikace čistých prostorů, kvalifikace, validace, monitoring a oblečení a pomůcky pracovníků, lze použít i při výrobě dalších přípravků, které nemají být sterilní, jako např. určité kapaliny, krémy, masti a biologické meziprodukty s nízkou biozátěží, u nichž se však kontrola a snižování kontaminace mikroorganismy, částicemi a endotoxiny/pyrogeny považuje za důležité. Pokud se výrobce rozhodne použít zde uvedené pokyny na nesterilní přípravky, měl by jasně doložit, které ze zásad použil, a prokázat soulad s těmito zásadami.

## **2 Zásady**

2.1 Výroba sterilních přípravků podléhá zvláštním požadavkům, aby se minimalizovalo riziko kontaminace mikroorganismy, částicemi a endotoxiny/pyrogeny. Mají se zvážít následující klíčové oblasti:

- i. Prostory, zařízení a proces mají být patřičně navrženy, kvalifikovány a/nebo validovány a případně podléhat průběžnému ověřování podle příslušných částí pokynů ke správné výrobní praxi (SVP). Je třeba zvážít použití vhodných technologií (např. bariérové systémy s omezením přístupu (Restricted Access Barriers Systems, RABS), izolátory, robotické systémy, rychlé/alternativní metody a systémy nepřetržitého monitorování) na zvýšení ochrany přípravku před potenciálními vnějšími zdroji kontaminace endotoxiny/pyrogeny, částicemi a mikroorganismy, jako jsou pracovníci, materiály a okolní prostředí, a na podporu rychlé detekce potenciálních kontaminantů v prostředí a přípravku.
- ii. Pracovníci mají mít odpovídající kvalifikaci a praxi, školení a chování, se zvláštním zaměřením na zásady ochrany sterilního přípravku během procesů výroby, balení a distribuce.
- iii. Procesy a systémy monitorování při výrobě sterilních přípravků mají být navrženy, uvedeny do provozu, kvalifikovány, monitorovány a pravidelně přezkoumávány pracovníky s odpovídajícími znalostmi daného procesu, technických otázek a mikrobiologických aspektů.
- iv. Suroviny a obalové materiály mají být odpovídajícím způsobem kontrolovány a zkoušeny, aby se zajistilo, že úroveň biozátěže a endotoxinů/pyrogenů je vhodná k použití.

2.2 Procesy, zařízení, prostory a výrobní činnosti mají být řízeny v souladu se zásadami QRM, aby byly zajištěny proaktivní prostředky identifikace, vědeckého vyhodnocení a kontroly potenciálních rizik pro jakost. V případech, kdy se používají alternativní přístupy, mají tyto být podloženy patřičným odůvodněním, zhodnocením rizik a jejich minimalizací a mají splňovat záměr tohoto doplňku.

Priority QRM mají v první řadě zahrnovat vhodný design prostorů, zařízení a procesů; poté následuje implementace řádně navržených postupů a konečně použití systémů monitorování jakožto prvku, který prokazuje, že design a postupy byly správně implementovány a jsou stále funkční dle očekávání. Samotné monitorování nebo zkoušení neposkytuje záruku sterility.

2.3 Strategie kontroly kontaminace (Contamination Control Strategy, CCS) má být zavedena v celé výrobě, aby bylo možno definovat veškeré kritické kontrolní body a posoudit efektivitu všech kontrol (designových, procedurálních, technických i organizačních) a opatření monitorování, jež byla přijata za účelem řízení rizik pro jakost a bezpečnost léčivého přípravku. Kombinovaná strategie CCS má vytvořit spolehlivé záruky prevence kontaminace. CCS má být aktivně přezkoumávána a případně aktualizována; CCS má být stimulem neustálého zlepšování výrobních a kontrolních metod. Její efektivita má být přezkoumávána v rámci pravidelných přezkoumání vedením. Tam, kde jsou zavedeny stávající kontrolní systémy, které jsou odpovídajícím způsobem řízeny, nemusí být potřeba je nahrazovat – mají se však v CCS zohlednit, přičemž je nutno znát související interakce mezi systémy.

2.4 Kontrola kontaminace a kroky přijaté k minimalizaci rizika kontaminace mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny a částicemi, zahrnují řadu vzájemně souvisejících událostí a opatření. Ty se obvykle posuzují, kontrolují a monitorují individuálně, nicméně jejich souhrnná efektivita má být posuzována společně.

2.5 Vývoj CCS vyžaduje důkladné technické a procesní znalosti. Potenciální zdroje kontaminace lze přiřítat produktům mikrobiálního a buněčného rozkladu (např. pyrogen, endotoxin) jakož i částicím (např. skleněné a jiné viditelné a neviditelné částice).

Prvky, které je třeba v rámci CCS zvažovat, mají zahrnovat následující (nejedná se o vyčerpávající výčet):

- i. Design výrobního závodu i procesů, včetně související dokumentace.
- ii. Prostory a vybavení.
- iii. Pracovníci.
- iv. Média.
- v. Kontroly surovin – včetně mezioperačních kontrol.
- vi. Obaly a uzávěry přípravků.
- vii. Schválení dodavatelů – jako např. dodavatelů klíčových komponent, sterilizace komponent a systémů na jedno použití (SUS) a poskytovatelů kritických služeb.
- viii. Řízení externě zajišťovaných činností a dostupnost/předávání kritických informací mezi jednotlivými stranami, např. smluvně zajišťované sterilizační služby.

- ix. Řízení rizik pro proces.
- x. Validace procesů.
- xi. Validace procesů sterilizace.
- xii. Preventivní údržba – údržba zařízení, médií a prostorů (plánovaná i neplánovaná údržba) na úrovni, která zajistí, že se nevyskytne žádné další riziko kontaminace.
- xiii. Čištění a dezinfekce.
- xiv. Systémy monitorování – včetně posouzení proveditelnosti zavedení vědecky podložených alternativních metod, které optimalizují detekci kontaminace prostředí.
- xv. Mechanismy prevence – analýza trendů, podrobné šetření, stanovení kořenové příčiny, nápravná a preventivní opatření (CAPA) a potřeba komplexních nástrojů šetření.
- xvi. Neustálé zlepšování vycházející z informací získaných z výše uvedených prvků.

2.6 CCS má zvažovat všechny aspekty kontroly kontaminace pomocí průběžných a pravidelných přezkoumání, jejichž výsledkem budou příslušné aktualizace v rámci farmaceutického systému jakosti. Změny v zavedených systémech je třeba posuzovat z hlediska jakéhokoli dopadu na CCS před implementací a po implementaci.

2.7 Výrobce musí přijmout veškeré kroky a preventivní opatření nezbytné k zajištění sterility přípravků vyráběných v jeho zařízeních. Na žádný závěrečný proces nebo zkoušky konečného přípravku nelze výhradně spoléhat jako na prostředky zajištění sterility nebo jiných aspektů jakosti.

### **3 Farmaceutický systém jakosti (PQS)**

3.1 Výroba sterilních přípravků je komplexní činnost, která vyžaduje specifické kontroly a opatření pro zajištění jakosti vyráběných přípravků. V souladu s tím má PQS výrobce zahrnovat a ošetřovat specifické požadavky na výrobu sterilních přípravků a zajistit, že veškeré činnosti budou účinně kontrolovány tak, aby se riziko kontaminace mikroorganismy, částicemi a endotoxiny/pyrogeny ve sterilních přípravcích minimalizovalo. Kromě požadavků na PQS uvedených v kapitole 1 pokynů k SVP (Part I - Basic Requirements for Medicinal Products), má PQS pro výrobu sterilních přípravků zajišťovat rovněž následující požadavky:

- i. Do všech oblastí životního cyklu přípravku je integrován účinný systém řízení rizik, a to s cílem minimalizovat mikrobiální kontaminaci a zajistit jakost vyráběných sterilních přípravků.
- ii. Výrobce disponuje dostatečnými znalostmi a odbornými zkušenostmi ve vztahu k vyráběným přípravkům, zařízení a používaným technickým a výrobním metodám, které mají dopad na jakost přípravku.
- iii. Analýza kořenové příčiny selhání postupů, procesů nebo vybavení se provádí takovým způsobem, aby riziko pro přípravek bylo správně identifikováno a pochopeno, a tak mohla být přijata vhodná nápravná a preventivní opatření (CAPA).

- iv. Při vývoji a vedení CCS se uplatňuje řízení rizik, aby bylo možno identifikovat, posoudit, snížit/eliminovat (jak přichází v úvahu) a kontrolovat rizika kontaminace. Řízení rizik má být dokumentováno a má zahrnovat odůvodnění rozhodnutí přijatých ve vztahu ke snížení rizik a akceptaci reziduálních rizik.
- v. Vyšší vedení má efektivně dohlížet na stav kontroly v celém výrobním zařízení a životním cyklu přípravku. Výsledek řízení rizik má být pravidelně přezkoumáván v rámci průběžného řízení jakosti, při změnách, v případě významného vznikajícího problému a během pravidelných přezkoumání jakosti přípravku.
- vi. Procesy související s konečným zpracováním, uchováváním a přepravou sterilních přípravků nesmí ohrozit sterilní přípravek. Aspekty, které je třeba zvážit, zahrnují následující: neporušenost obalu, riziko kontaminace a prevence degradace zajištěním toho, že přípravky budou skladovány a udržovány v souladu s registrovanými podmínkami uchovávání.
- vii. Osoby odpovědné za certifikaci/propouštění sterilních přípravků mají patřičný přístup k informacím o výrobě a jakosti a disponují odpovídajícími znalostmi a zkušenostmi v oblasti výroby sterilních přípravků a souvisejících kritických atributů jakosti, a to proto, aby tyto osoby byly schopny stanovit, zda sterilní přípravky byly vyrobeny v souladu s registrovanými specifikacemi a schváleným procesem a zda jsou požadované jakosti.

3.2 Veškeré neshody, jako jsou nevyhovující výsledky zkoušek na sterilitu, odchylky v monitorovaných hodnotách prostředí nebo odchylky od zavedených postupů, mají být odpovídajícím způsobem prošetřeny před certifikací/propuštěním šarže. Šetření má určit potenciální dopad na proces a jakost přípravku a na to, zda jsou potenciálně ohroženy nějaké další procesy nebo šarže. Důvod pro zařazení nebo vyřazení přípravku nebo šarže do/z rozsahu šetření musí být jednoznačně podložen a zaznamenán.

#### **4 Prostory**

4.1 Výroba sterilních přípravků má probíhat ve vhodných čistých prostorech, do kterých se vstupuje přes personální a materiálové propusti. V čistých prostorech a propustech má být dodržována patřičná úroveň čistoty a má do nich být přiváděn vzduch, který prošel přes filtry s patřičnou účinností. Kontroly a monitorování mají být vědecky zdůvodněny a mají efektivně vyhodnocovat stav podmínek prostředí v čistých prostorech, propustech a prokládacích oknech.

4.2 Jednotlivé operace přípravy komponent, přípravy přípravku a plnění je třeba provádět za uplatnění vhodných technických a provozních separačních opatření v čistém prostoru nebo výrobním zařízení, aby se zabránilo záměně a kontaminaci.

4.3 Bariérové systémy s omezeným přístupem (RABS) nebo izolátory jsou výhodné pro zajištění požadovaných podmínek a minimalizaci mikrobiální kontaminace pojmí se se zásahy člověka v kritické zóně. Jejich použití je třeba zvážit v CCS. Jakékoliv alternativní přístupy k použití RABS nebo izolátorů je nutno odůvodnit.

4.4 Pro účely výroby sterilních přípravků se rozlišují čtyři třídy čistých prostorů/zón.

Třída A: kritická zóna pro vysoce rizikové operace (např. linka aseptického zpracování, plnicí zóna, zásobník pro zátky, otevřené primární balení nebo místo pro provádění aseptického propojení s ochranou prvního vzduchu). Běžně jsou tyto podmínky zajišťovány vzduchotechnickými systémy s jednosměrným prouděním vzduchu v rámci RABS nebo izolátorů. Zachování jednosměrného proudění vzduchu má být prokázáno a kvalifikováno v celém prostoru třídy A. Přímé zásahy (např. bez ochrany bariérovou technologií a technologií rukavicových portů) do prostoru třídy A operátory mají být minimalizovány designem prostorů, zařízení, procesů a postupů.

Třída B: pro aseptickou přípravu a plnění se jedná o čistý prostor tvořící pozadí prostorů třídy A (pokud se nejedná o izolátor). Rozdíly v tlaku vzduchu mají být nepřetržitě monitorovány. Čisté prostory třídy nižší, než třída B jsou přípustné, pokud se použije izolátorová technologie (viz odstavec 4.20).

Třída C a D: jedná se o čisté prostory používané pro provádění méně kritických fází výroby asepticky plněných sterilních přípravků nebo jako pozadí pro izolátory. Lze je rovněž použít pro přípravu/plnění terminálně sterilizovaných přípravků. (Konkrétní podrobnosti k činnostem terminální sterilizace jsou uvedeny v kapitole 8).

4.5 V čistých prostorech a kritických zónách mají být všechny povrchy hladké, nepropustné a neporušené, aby se minimalizovalo uvolňování nebo kumulace částic nebo mikroorganismů.

4.6 Aby se snížila kumulace prachu a usnadnilo čištění, nemají být přítomny žádné výklenky, které je obtížné účinně vyčistit, a proto je třeba projektování lišt, polic, skříní a vybavení omezit na minimum. Dveře mají být navrženy tak, aby byla vyloučena nečistitelná místa. Z toho důvodu nejsou žádoucí posuvné dveře.

4.7 Materiály použité v čistých prostorech, jak pro stavbu místnosti, tak pro vybavení použité v místnosti, je třeba volit tak, aby se minimalizovala tvorba částic a umožnilo se opakované používání čisticích, dezinfekčních a sporicidních prostředků tam, kde se budou aplikovat.

4.8 Stropy mají být navrženy a utěsněny tak, aby se zabránilo kontaminaci z prostorů výše položených.

4.9 V prostorech třídy A/B jsou zakázány kanály a výlevky pro odpady. V prostorech jiných tříd mají být mezi zařízeními nebo výlevkou a odpadem umístěny vzduchové zábrany. Podlahové odpady v čistých prostorech nižší třídy mají být vybaveny sifony nebo vodní uzávěrou k zabránění zpětného toku a mají se pravidelně čistit, dezinfikovat a udržovat.

4.10 Jedním z největších potenciálních zdrojů kontaminace je přenášení zařízení a materiálů do/z čistých prostorů a kritických zón. Veškeré činnosti, jež by mohly ohrozit čistotu čistých prostorů a kritické zóny, je nutno posoudit, a pokud je nelze eliminovat, je třeba zavést patřičné kontroly.

4.11 Přenášení materiálů, zařízení a komponent do prostorů třídy A nebo B má probíhat jednosměrným procesem. Pokud je to možné, položky mají být sterilizovány a vneseny do těchto prostorů prokládacími sterilizátory (např. dvoudvřevým autoklávem nebo depyrogenizační pecí/tunelem) utěsněnými ve zdi. Pokud sterilizace při přemísťování položek není možná, má být validován a zaveden postup, kterým bude dosaženo stejného cíle nezavlečení kontaminace (např. použitím účinného procesu dezinfekce při přenosu, systémů rychlého přenosu pro izolátory (Rapid Transfer Ports), či filtru zadržujícího bakterie v případě plyných nebo kapalných materiálů). K vynášení položek z prostorů třídy A a B (např. materiálů, odpadu, vzorků prostředí) má být použit samostatný jednosměrný proces. Není-li toto možné, má se zvážit časové



oddělení pohybů (příchozí/odchozí materiál) v postupech a mají se uplatnit kontroly, aby se zabránilo potenciální kontaminaci vstupujících položek.

4.12 Propusti mají být navrženy a používány tak, aby zajišťovaly fyzické oddělení a minimalizaci mikrobiální a částicové kontaminace různých prostorů. Propusti mají být zavedeny pro pohyb pracovníků a materiálu mezi jednotlivými třídami. Kdykoliv je to možné, mají být odděleny propusti používané pro pohyb pracovníků od propustí používaných pro pohyb materiálů. Pokud to z praktických důvodů není možné, mají být zváženy postupy časového oddělení pohybů (pracovníků/materiálů). Propusti mají být účinně promývány filtrovaným vzduchem, aby se zajistilo zachování třídy daného čistého prostoru. Poslední stupeň propusti ve stavu „za klidu“ má být stejné třídy čistoty (koncentrace životaschopných částic a celková koncentrace částic) jako čistý prostor, do kterého ústí. Je žádoucí použití oddělených personálních propustí pro vstup a výstup do/z čistých prostorů třídy B. Pokud to z praktických důvodů není možné, má být zváženo časové oddělení činností (vstup/výstup) v jednotlivých postupech. Pokud je podle CCS vysoké riziko kontaminace, mají být použity oddělené personální propusti pro vstup a výstup do/z výrobních prostorů. Propusti mají být navrženy takto:

- i. Personální propusti: prostory se zvyšující se třídou čistoty používané pro vstup pracovníků (např. z prostoru třídy D do prostoru třídy C do prostoru třídy B). Obecně platí, že zařízení pro umývání rukou mají být používána pouze v prvním stupni propusti a neměla by se nacházet v propustech ústících přímo do prostoru třídy B.
- ii. Materiálové propusti: používají se pro přenášení materiálů a zařízení.
  - Přes propust nebo prokládací okna lze do prostorů třídy A nebo B přenášet pouze materiály a zařízení, které byly zařazeny na seznam a posouzeny během validace procesu přenášení. Zařízení a materiály (určené k použití v prostoru třídy A) mají být chráněny během transitu přes prostory třídy B. Veškeré neschválené položky, které vyžadují přenesení, je třeba předem schválit jako výjimku. Mají být uplatněna vhodná opatření k posouzení a snížení rizik, která se zaznamenají v souladu s CCS výrobce, a mají zahrnovat i specifický program dezinfekce a monitorování schválený útvarem jištění jakosti.
  - Prokládací okna mají být navržena tak, aby chránila prostředí vyšší třídy čistoty, např. pomocí účinného promývání aktivním přívodem filtrovaného vzduchu.
  - Pohyb materiálů nebo vybavení z prostorů nižší třídy nebo neklasifikovaných prostorů do čistých prostorů vyšší třídy má být předmětem čištění a dezinfekce odpovídající rizikům a má být v souladu s CCS.

4.13 Co se týče prokládacích otvorů a propustí (pro materiál a pracovníky), vstupní a výstupní dveře se nemají otvírat současně. V propustech vedoucích do prostorů třídy A a třídy B má být použit systém vzájemné blokace dveří. U propustí vedoucích do prostorů třídy C a D má být v činnosti alespoň varovné zařízení světelné a/nebo zvukové. V případech, kdy se požaduje oddělení prostorů, má být zavedena časová prodleva mezi uzavřením a otevřením vzájemně blokovaných dveří.

4.14 Do čistých prostorů má být přiváděn filtrovaný vzduch při zachování přetlaku a/nebo proudu vzduchu oproti prostředí v pozadí nižší třídy čistoty za všech provozních podmínek a tak, aby byl prostor účinně promýván. Přilehlé prostory odlišných tříd čistoty mají mít minimální rozdíl v tlaku 10 Pa (doporučená

hodnota). Zvláštní pozornost má být věnována ochraně kritické zóny. Doporučení týkající se přiváděného vzduchu a tlaků lze upravovat tam, kde jsou nutně přítomny určité materiály (např. patogenní, vysoce toxické nebo radioaktivní produkty nebo živé virové či bakteriální materiály). Takováto úprava může zahrnovat propusti s podtlakem nebo přetlakem, které brání kontaminaci okolních prostorů tímto nebezpečným materiálem. Pro některé operace může být nutná dekontaminace výrobních prostorů (např. čistých prostorů a vzduchotechnických (HVAC) systémů) a úprava vzduchu, který je odsáván z čistých prostorů. Tam, kde uzavřený systém vyžaduje proudění vzduchu do kritické zóny, musí tento vzduch přicházet z prostoru téže nebo vyšší třídy.

4.15 Proudění vzduchu v čistých prostorech a zónách má být graficky znázorněno, aby se prokázalo, že nikde nedochází ke vstupu vzduchu z prostorů nižší třídy do prostorů vyšší třídy a že vzduch neproudí z méně čistých prostorů (jako např. podlaha) nebo přes operátory či zařízení, jež by mohli být zdrojem kontaminace, do prostorů vyšší třídy. Tam, kde se vyžaduje jednosměrné proudění vzduchu, mají být provedeny studie vizualizace, aby se stanovil soulad s požadavky (viz odstavce 4.4 a 4.19). Tam, kde se po naplnění uzavřené přípravky přenášejí do přilehlého čistého prostoru nižší třídy přes malý výstupný bod, mají studie vizualizace proudění vzduchu prokázat, že vzduch nevstupuje z čistých prostorů nižší třídy do prostoru třídy B. Tam, kde se prokáže, že pohyb vzduchu představuje riziko kontaminace pro čistý prostor nebo kritickou zónu, mají být provedena nápravná opatření, jako je např. zlepšení designu. Studie proudění vzduchu mají být prováděny jak v klidovém stavu, tak ve stavu za provozu (např. simulace zásahů operátorů). Videozáznamy proudění vzduchu se mají uchovávat. Výsledek studií vizualizace proudění vzduchu má být zdokumentován a zohledněn při vytváření programu monitorování prostředí daného výrobního zařízení.

4.16 Mezi čisté prostory a/nebo mezi izolátory a jejich pozadí mají být umístěny indikátory rozdílů tlaku vzduchu. V CCS mají být zváženy nastavené hodnoty rozdílů tlaku vzduchu a jejich kritičnost. Rozdíly tlaku vzduchu určené jako kriticky významné mají být nepřetržitě monitorovány a zaznamenávány. Má být zaveden systém varování, který operátory neprodleně upozorní a varuje při jakémkoliv selhání přívodu vzduchu nebo poklesu v rozdílu tlaku vzduchu (pod limity hodnot stanovených jako kritické). Varovný signál nemá být možno vypnout bez posouzení a k dispozici má být postup určující kroky, které je nutno podniknout, pokud systém vydá varovný signál. Pokud jsou nastaveny prodlevy alarmu, mají být posouzeny a odůvodněny v CCS. Ostatní rozdíly tlaku vzduchu mají být monitorovány a zaznamenávány v pravidelných intervalech.

4.17 Výrobní prostory mají být navrženy tak, aby umožňovaly pozorování výrobních činností z prostorů mimo prostory třídy A a B (např. pomocí oken nebo vzdálených kamer zabírajících celý prostor a procesů umožňujících pozorování a dohled bez nutnosti vstupu). Tento požadavek má být uvážěn při navrhování nových výrobních prostorů nebo během rekonstrukce stávajících výrobních prostorů.

### **Bariérové technologie**

4.18 Izolátory a RABS, což jsou odlišné technologie, a související procesy mají být navrženy tak, aby poskytovaly ochranu prostřednictvím oddělení prostředí třídy A od prostředí v místnosti, která je obklopuje. Rizika vznikající vlivem vnášení nebo odnášení položek během zpracování mají být minimalizována s podporou vysoce kapacitních technologií přenosu nebo validovaných systémů, jež spolehlivě brání kontaminaci a jsou vhodné pro příslušnou technologii.

4.19 Design používané technologie a procesů má zajistit, že v kritické zóně budou zachovány příslušné podmínky zajišťující ochranu přípravku exponovaného během operací.

i. Izolátory:

- a. Design otevřených izolátorů má zajišťovat podmínky třídy A s ochranou prvního vzduchu v kritické zóně a jednosměrným prouděním vzduchu, které směřuje přes exponované přípravky a od exponovaných přípravků během zpracování.
- b. Design uzavřených izolátorů má zajišťovat podmínky třídy A s odpovídající ochranou exponovaných přípravků během zpracování. Proudění vzduchu v uzavřených izolátorech, kde se provádějí jednoduché operace, nemusí být zcela jednosměrné. Nicméně turbulentní proudění vzduchu nemá zvýšit riziko kontaminace exponovaného přípravku. Tam, kde jsou součástí uzavřených izolátorů výrobní linky, je třeba zajistit podmínky třídy A s ochranou prvního vzduchu v kritické zóně a jednosměrným prouděním vzduchu, který prochází přes exponované přípravky a od exponovaných přípravků během zpracování.
- c. Podtlakové izolátory lze používat pouze tehdy, kdy se za zásadní považuje izolace přípravku (např. radiofarmaceutické přípravky), přičemž je třeba použít specializovaná opatření na kontrolu rizik, aby se zajistilo, že nedojde k narušení kritické zóny.

ii. RABS:

Design RABS má zajišťovat podmínky třídy A s jednosměrným prouděním vzduchu a s ochranou prvního vzduchu v kritické zóně. Má být udržováno přetlakové proudění vzduchu z kritické zóny do okolního prostředí.

4.20 Prostředí v pozadí izolátorů nebo RABS má zajišťovat minimalizaci rizika přenosu kontaminace.

i. Izolátory:

- a. Prostředí v pozadí otevřených izolátorů má v zásadě splňovat minimálně požadavky na třídu C. Pozadí uzavřených izolátorů má splňovat minimálně podmínky třídy D. Rozhodnutí o klasifikaci zázemí má vycházet z posouzení rizik a má být odůvodněno v CCS.
- b. Klíčové aspekty, které je třeba zohlednit při posouzení rizik pro CCS izolátoru, mají zahrnovat (mimo jiné): program biologické dekontaminace, rozsah automatizace, dopad manipulací s rukavicemi, jež by mohly potenciálně ohrozit ochranu prvním vzduchem v kritických bodech procesu, dopad potenciálního porušení integrity rukavic/bariéry, používané přenosové mechanismy a činnosti, jako je nastavení nebo údržba, které si mohou vyžádat otevření dveří před závěrečnou biologickou dekontaminací izolátoru. Jsou-li identifikována další rizika pro proces, je třeba zvážit vyšší třídu pozadí, není-li jinak řádně odůvodněno v CCS.
- c. Mají být provedeny studie proudění vzduchu na rozhraní otevřených izolátorů, aby se prokázala absence vstupu vzduchu z prostředí.

ii. RABS:

Prostředí pozadí RABS používaného pro aseptické zpracování má splňovat minimálně podmínky třídy B. Mají být provedeny studie proudění vzduchu, které prokážou absenci vstupu vzduchu během zásahů, včetně otevírání dveří, přichází-li v úvahu.

4.21 U materiálů použitých pro rukavicové systémy (pro izolátory i pro RABS) je třeba prokázat, že vykazují odpovídající mechanickou i chemickou rezistenci. Četnost výměny rukavic má být definována v CCS.

i. Izolátory:

- a. Zkoušky netěsností rukavicového systému u izolátorů mají být prováděny takovou metodikou, u níž je prokázáno, že je vhodná pro danou činnost i stupeň závažnosti. Zkoušky mají být prováděny v předem stanovených intervalech. Obecně platí, že zkoušky neporušenosti rukavic mají být prováděny minimálně na začátku a na konci každé šarže nebo kampaně. V závislosti na validované délce kampaně může být nezbytné další zkoušení neporušenosti rukavic. Monitorování neporušenosti rukavic má zahrnovat optickou kontrolu spojenou s každým použitím a po každé manipulaci, jež by mohla ovlivnit integritu systému. V případě činností manuálního aseptického zpracování, při němž se vyrábí jediná jednotka nebo šarže o malé velikosti, může četnost ověřování neporušenosti vycházet z jiných kritérií, např. na začátku a na konci každého výrobního bloku.
- b. Zkoušky integrity/netěsností izolátorových systémů je třeba provádět v předem stanovených intervalech.

ii. RABS:

V případě RABS mají být rukavice používané v prostorech třídy A sterilizovány před instalací a sterilizovány nebo účinně biologicky dekontaminovány validovanou metodou před každou výrobní kampaní. Jsou-li vystaveny působení okolního prostředí během operace, má se po každé expozici provést dezinfekce podle schválené metodiky. Rukavice mají být vizuálně zkontrolovány před každým použitím a pravidelně se mají provádět zkoušky neporušenosti.

4.22 Metody dekontaminace (čištění a biologická dekontaminace, případně inaktivace u biologických materiálů) mají být řádně definovány a kontrolovány. Proces čištění před krokem biologické dekontaminace je zásadně důležitý; veškerá rezidua mohou narušit účinnost procesu dekontaminace. Dále mají být k dispozici důkazy prokazující, že prostředky používané k čištění a biologické dekontaminaci nemají nežádoucí vliv na přípravek vyráběný v RABS nebo v izolátoru.

i. Pro izolátory platí:

Proces biologické dekontaminace vnitřku má být automatizovaný, validovaný a kontrolován v rámci definovaných parametrů cyklu a má zahrnovat použití sporicidního prostředku v odpovídající formě (např. v plynné nebo vaporizované podobě). Rukavice mají být patřičně roztažené, s oddělenými prsty, aby se zajistil kontakt s prostředkem. Použité metody (čištění a sporicidní biologické dekontaminace) mají zajistit úplné odstranění životaschopných mikroorganismů z vnitřních povrchů a kritické zóny izolátoru.

ii. Pro RABS platí:

Sporicidní dezinfekce má zahrnovat běžnou aplikaci sporicidního prostředku pomocí metody, která byla validována a prokázala, že spolehlivě obsáhne všechny plochy vnitřních povrchů a zajistí vhodné prostředí pro aseptické zpracování.

## Kvalifikace čistých prostorů a zařízení s čistým vzduchem

4.23 Čisté prostory a zařízení s čistým vzduchem, jako jsou např. jednotky pro jednosměrné proudění vzduchu (UDAF), RABS a izolátory používané pro výrobu sterilní přípravků, mají být kvalifikovány podle požadovaných charakteristik prostředí. Každá výrobní operace vyžaduje vhodnou úroveň čistoty prostředí za provozu, aby se minimalizovalo riziko kontaminace přípravku nebo materiálů, s nimiž se nakládá. Je třeba zachovávat vhodnou úroveň čistoty ve stavu „za klidu“ i „za provozu“.

4.24 Čisté prostory a zařízení s čistým vzduchem mají být kvalifikovány podle metodiky, která je v souladu s požadavky doplňku 15. Kvalifikace čistých prostorů (včetně klasifikace) má být jasně odlišena od monitorování prostředí za provozu.

4.25 Kvalifikace čistých prostorů a zařízení s čistým vzduchem je celkový proces posuzování úrovně souladu klasifikovaného čistého prostoru nebo zařízení s čistým vzduchem s jeho určeným použitím. Jako součást požadavků doplňku 15 na kvalifikaci má kvalifikace čistých prostorů a zařízení s čistým vzduchem zahrnout následující (přichází-li v úvahu vzhledem k designu/provozu instalace):

- i. Zkoušení netěsností a integrity instalovaného filtračního systému
- ii. Zkoušky proudění vzduchu – objem a rychlost
- iii. Zkouška rozdílu tlaku vzduchu
- iv. Zkouška a vizualizace směru proudění vzduchu
- v. Mikrobiální kontaminace přenášená vzduchem a na površích
- vi. Zkouška měření teplot
- vii. Zkouška relativní vlhkosti
- viii. Zkouška regenerace
- ix. Zkouška netěsností uzavřeného systému.

Odkaz na kvalifikaci čistých prostorů a zařízení s čistým vzduchem naleznete v normách řady ISO 14644.

4.26 Klasifikace čistých prostorů je součástí kvalifikace čistých prostorů a jedná se o způsob posouzení úrovně čistoty vzduchu podle specifikací čistého prostoru nebo zařízení s čistým vzduchem měřením celkové koncentrace částic. Činnosti klasifikace mají být naplánovány a prováděny tak, aby se zabránilo jakémukoliv dopadu na kvalitu přípravku nebo procesu. Například úvodní klasifikace má být provedena během simulovaných operací a opakovaná klasifikace pak během simulovaných operací nebo během simulace aseptického procesu (APS).

4.27 Pro účely klasifikace čistých prostorů se měří celkový počet částic o velikosti rovné či vyšší než 0,5 a 5  $\mu\text{m}$ . Toto měření má být prováděno za klidu a za provozu podle limitů uvedených v tabulce č. 1.

**Tabulka č. 1: Maximální povolená celková koncentrace částic pro klasifikaci**

Třída čistoty	Maximální přípustný počet částic o velikosti $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximální přípustný počet částic o velikosti $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Za klidu	Za provozu	Za klidu	Za provozu
A	3 520	3 520	Neuvedeno <sup>(a)</sup>	Neuvedeno <sup>(a)</sup>
B	3 520	352 000	Neuvedeno <sup>(a)</sup>	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Nedefinováno <sup>(b)</sup>	29 300	Nedefinováno <sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup> Klasifikaci zahrnující částice o velikosti 5  $\mu\text{m}$  lze zvažovat tam, kde to vyžaduje CCS nebo historické trendy.

<sup>(b)</sup> Pro třídu D nejsou maximální přípustné počty za provozu definovány. Výrobce stanoví maximální přípustné počty za provozu na základě posouzení rizik a rutinních údajů, pokud je to vhodné.

4.28 Minimální počet míst vzorkování a jejich umístění pro klasifikaci čistých prostorů uvádí norma ISO 14644, část 1. Pro prostor aseptického zpracování a prostředí v pozadí (prostory třídy A, resp. třídy B) je třeba zvážit další místa vzorkování a vyhodnotit všechna kritická místa zpracování, jako jsou místo plnění a zásobníky na uzávěry obalů. Kritická místa zpracování mají být určena při zdokumentovaném posouzení rizik a na základě znalostí procesu a operací, jež mají v daném místě probíhat.

4.29 Klasifikace čistých prostorů má být prováděna ve stavu „za klidu“ a „za provozu“.

- i. Stav „za klidu“ je definován jako stav, kdy je dokončena instalace všech médií, včetně veškeré funkční vzduchotechniky, hlavní výrobní vybavení je instalováno podle specifikací, avšak není v provozu a v místnosti se nenacházejí žádní pracovníci.
- ii. Stav „za provozu“ je definován jako stav, kdy je instalace čistého prostoru dokončena, vzduchotechnika je plně funkční, vybavení je nainstalováno a je funkční v provozním režimu definovaném výrobcem a je přítomen maximální počet pracovníků provádějících nebo simulujících běžné provozní práce.
- iii. Maximální přípustné počty částic uvedené v tabulce 1 výše pro stav „za klidu“ mají být dosaženy po době „vyčištění“ (clean-up) po skončení operací a činností vyprázdnění/vyčištění linky. Doba „vyčištění“ (orientační hodnota do 20 minut) má být stanovena během kvalifikace prostorů, zdokumentována a dodržována v postupech pro obnovu kvalifikovaného stavu čistoty, dojde-li během operace k přerušení.

4.30 Rychlost proudění vzduchu přiváděného systémy jednosměrného proudění má být jasně odůvodněna v protokolu kvalifikace, a to včetně umístění měřidla rychlosti proudění vzduchu. Rychlost vzduchu má být navržena, měřena a udržována tak, aby bylo zajištěno, že vhodný jednosměrný pohyb vzduchu bude poskytovat ochranu přípravku a otevřených komponent na pracovní pozici (např. tam, kde probíhají vysoce rizikové operace a kde jsou přípravky a/nebo komponenty exponovány). Systémy

jednosměrného proudění vzduchu mají zajišťovat homogenní rychlost proudění vzduchu v rozmezí od 0,36 do 0,54 m/s (orientační hodnota) na pracovní pozici, není-li v CCS vědecky odůvodněno jinak. Studie vizualizace proudění vzduchu mají korelovat s měřeními rychlosti proudění vzduchu.

4.31 Úroveň mikrobiální kontaminace čistých prostorů má být stanovena v rámci kvalifikace čistých prostorů. Počet míst vzorkování má vycházet ze zdokumentovaného posouzení rizik a z výsledků získaných při klasifikaci místnosti, studií vizualizace proudění vzduchu a znalostí procesu a operací, které mají v daném prostoru probíhat. Maximální limity mikrobiální kontaminace během kvalifikace v jednotlivých třídách čistoty jsou uvedeny v tabulce č. 2. Kvalifikace má zahrnovat jak stav „za klidu“, tak stav „za provozu“.

**Tabulka 2: Maximální přípustná úroveň mikrobiální kontaminace během kvalifikace**

Třída čistoty	Vzorek vzduchu CFU/m <sup>3</sup>	Spadové misky (průměr 90 mm) CFU/4 hod <sup>(a)</sup>	Kontaktní desky (průměr 55 mm) CFU/deska
A	Bez růstu		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(a) Spadové misky mají být exponovány po dobu trvání operací a měněny podle potřeby maximálně po 4 hodinách. Doba expozice má vycházet ze studií výtěžnosti a neměla by umožnit vysychání použitého média.

Pozn. 1: Veškeré metody uvedené pro konkrétní třídu čistoty v tabulce je třeba použít pro kvalifikaci prostoru dané třídy čistoty. Pokud se některá z metod uvedených v tabulce nepoužije nebo se použijí alternativní metody, je třeba zvolený přístup řádně odůvodnit.

Pozn. 2: V celém dokumentu jsou limity vyjádřeny v CFU. Pokud se použijí odlišné nebo nové technologie, jejichž výsledky jsou vyjádřeny jinak než v CFU, má výrobce použité limity vědecky zdůvodnit a, je-li to možné, uvést jejich korelaci s CFU.

Pozn. 3: Pro kvalifikaci ochranných oděvů pracovníků se použijí limity uvedené pro kontaktní desky a otisky rukavic v tabulce č. 6.

Pozn. 4: Metody vzorkování nemají představovat riziko kontaminace výrobních operací.

4.32 Rekvalifikace čistých prostorů a zařízení s čistým vzduchem má být prováděna periodicky, v souladu se stanovenými postupy. Součástí rekvalifikace má být minimálně následující:

- Klasifikace čistého prostoru (celkový počet částic).
- Zkouška neporušenosti (integrity) koncových filtrů.
- Měření objemu proudění vzduchu.
- Ověření rozdílu tlaku vzduchu mezi místnostmi.
- Zkouška rychlosti vzduchu (pozn.: u třídy B, C a D se zkouška rychlosti vzduchu provádí podle posouzení rizik zdokumentovaného v rámci CCS. Vyžaduje se však pro zóny plnění, do kterých je přiváděn jednosměrně proudící vzduch (např. při plnění terminálně sterilizovaných přípravků nebo

v pozadí prostorů třídy A a RABS). U tříd čistoty bez jednosměrného proudění vzduchu se zkouška rychlosti nahradí zkouškou regenerace).

Maximální časový interval rekvalifikace prostorů třídy A a B činí 6 měsíců.

Maximální časový interval rekvalifikace prostorů třídy C a D činí 12 měsíců.

Odovídající rekvalifikace, kterou budou tvořit minimálně výše uvedené zkoušky, má být rovněž provedena poté, kdy se dokončí implementace nápravného opatření, jehož cílem je napravit stav nevyhovujícího zařízení nebo podmínek prostředí, nebo poté, kdy dojde ke změně vybavení, zařízení nebo procesů, jak přichází v úvahu. Význam změny se stanoví v procesu řízení změn. Příklady změn, které je třeba brát v úvahu, zahrnují mimo jiné následující:

- i. Přerušení pohybu vzduchu, které ovlivní provoz zařízení.
- ii. Změna v designu čistého prostoru nebo v parametrech provozního nastavení vzduchotechnického systému (HVAC).
- iii. Mimořádná údržba, která ovlivní provoz zařízení (např. změna koncových filtrů).

## Dezinfekce

4.33 Dezinfekce čistých prostorů je obzvláště důležitá. Prostory mají být důkladně čištěny a dezinfikovány v souladu s písemným programem. Aby dezinfekce byla účinná, má se provést předčištění, při kterém se odstraní povrchová kontaminace. Programy čištění mají účinně odstraňovat rezidua dezinfekčních prostředků. Má se používat několik typů dezinfekčních prostředků, aby se zajistilo, že v případě, kdy působí odlišně, jejich kombinované použití bude účinně působit proti bakteriím a plísním. Dezinfekce má zahrnovat pravidelné používání sporicidního prostředku. Je třeba provádět pravidelné monitorování, aby se posoudila účinnost dezinfekčního programu a detekovaly změny v typech mikrobiální flóry (např. organismů rezistentních vůči aktuálně používanému režimu dezinfekce).

4.34 Proces dezinfekce má být validován. Validační studie mají prokázat vhodnost a účinnost dezinfekčních prostředků při jejich konkrétním způsobu použití a na daném druhu povrchového materiálu, případně zástupného materiálu, je-li odůvodněno, a mají být podkladem pro doby použitelnosti připravených roztoků při používání.

4.35 Dezinfekční prostředky a detergenty používané v prostorech třídy A a B mají být před použitím sterilní. Na dezinfekční prostředky používané v prostorech třídy C a D se může rovněž vztahovat požadavek na sterilitu, pokud tak stanoví CCS. V případě, že dezinfekční prostředky a detergenty ředí/připravuje výrobce sterilního přípravku, má tak činit způsobem, který zabrání kontaminaci, přičemž prostředky je třeba monitorovat z hlediska výskytu mikrobiální kontaminace. Nařazené prostředky mají být uchovávány v předem vyčištěných obalech (a případně sterilizovaných), a to pouze po stanovenou dobu. Pokud jsou dezinfekční prostředky a detergenty dodávány v podobě „připravené k použití“, mohou být akceptovány výsledky z analytických certifikátů nebo osvědčení o shodě, pokud úspěšně proběhla kvalifikace příslušného dodavatele.

4.36 V případech, kde se používá dezinfekce čistých prostorů a souvisejících povrchů fumigací nebo parou (např. páry peroxidu vodíku), má být známa a zvalidována účinnost příslušného fumigačního prostředku a disperzního systému.



## **5 Zařízení**

5.1 Má být dostupný podrobný písemný popis designu vybavení (včetně příslušných diagramů procesů a přístrojové techniky). Ten má být součástí úvodní kvalifikační sady a má být průběžně aktualizován.

5.2 Požadavky na monitorování zařízení mají být definovány ve „specifikacích uživatelských požadavků“ (URS) během raných fází vývoje a potvrzeny během kvalifikace. Události spouštějící alarm v procesech a zařízení mají být monitorovány a hodnoceny z hlediska trendů. Četnost posuzování alarmů má vycházet z jejich významu (příčemž kritické alarmy mají být přezkoumány okamžitě).

5.3 Pokud je to možné, zařízení, rozvody a instalace mají být navrženy a instalovány tak, aby obsluha, údržba a opravy mohly probíhat mimo čistý prostor. V případě, že je potřeba, aby údržba probíhala v čistém prostoru, přičemž nelze splnit požadované standardy na čistotu a/nebo asepsi, je nutno zvážit taková preventivní opatření, jako je omezení přístupu do pracovního prostoru na určené pracovníky, vytvoření jednoznačně definovaných pracovních protokolů a postupů údržby. Má se zvážit i dodatečné čištění, dezinfekce a monitorování prostředí. Je-li třeba zařízení sterilizovat, má taková sterilizace proběhnout, kdykoliv je to možné, po kompletním opětovném sestavení.

5.4 Proces čištění má být validován, aby jím bylo možno:

- i. Odstranit veškerá rezidua nebo odpady, jež by měly škodlivý dopad na účinnost používaného dezinfekčního prostředku.
- ii. Minimalizovat chemickou, mikrobiální a částicovou kontaminaci přípravku v procesu a před dezinfekcí.

5.5 U aseptických procesů mají být ty díly, které přicházejí do přímého i nepřímého kontaktu s přípravkem, sterilizovány. Díly přicházející do přímého kontaktu s přípravkem jsou ty, jimiž přípravek prochází, jako např. plnicí jehly nebo pumpy. Díly přicházející do nepřímého kontaktu s přípravkem jsou ty díly vybavení, které nejsou ve styku s přípravkem, ale mohou přijít do kontaktu s jinými sterilizovanými povrchy, jejich sterilita je kritická pro celkovou sterilitu přípravku (např. sterilizované položky, jako jsou zásobníky a vodiče na zátky a sterilizované komponenty).

5.6 Veškeré vybavení, jako jsou sterilizátory, vzduchotechnické systémy (včetně filtrace vzduchu) a vodní systémy mají podléhat kvalifikaci, monitorování a plánované údržbě. Po skončení údržby je třeba jejich opětovné zprovoznění schválit.

5.7 V případech, kdy má proběhnout neplánovaná údržba vybavení kritického pro sterilitu přípravku, má být provedeno a zaznamenáno posouzení potenciálního dopadu na sterilitu přípravku.

5.8 Pásový přepravník nemá procházet přepážkou mezi třídou A nebo B a prostorem nižší třídy čistoty, kde probíhá zpracování, pokud není dopravníkový pás průběžně sterilizován (např. ve sterilizačním tunelu).

5.9 Čítače částic, včetně vzorkovací trubice, mají být kvalifikovány. Doporučené specifikace výrobce je třeba brát v potaz u průměru trubic a poloměrů ohybu. Délky trubic nemají přesahovat 1 m, není-li odůvodněno jinak, a počet ohybů má být minimalizován. Pro účely klasifikace se použijí přenosné čítače částic s krátkou délkou vzorkovací trubice. V systémech jednosměrného proudění vzduchu se použijí izokinetické

odběrové hlavice. Ty mají být správně orientovány a umístěny co nejbližší kritickému místu, aby se zajistila reprezentativnost vzorků.

## **6 Média**

6.1 Povaha a rozsah kontrol uplatňovaných na systémy médií má odpovídat riziku pro jakost přípravku, které se s daným médiem pojí. Dopad má být stanoven prostřednictvím posouzení rizik a zdokumentován v rámci CCS.

6.2 Obecně platí, že rizikovější média jsou ta, která:

- i. se dostávají do přímého kontaktu s přípravkem, např. voda pro promývání a proplach, plyny a pára pro sterilizaci;
- ii. se dostávají do kontaktu s materiály, jež se nakonec stanou součástí přípravku;
- iii. se dostávají do kontaktu s povrchy, jež přicházejí do kontaktu s přípravkem;
- iv. mají jiný přímý dopad na přípravek.

6.3 Rozvody médií je třeba navrhnout, instalovat, kvalifikovat, provozovat, udržovat a monitorovat způsobem, který zajistí, že daný rozvod médií bude fungovat v souladu s očekáváním.

6.4 Výsledky kritických parametrů a kritických atributů jakosti vysoce rizikových médií mají být předmětem pravidelné analýzy trendů, aby se zajistilo, že bude zachována odpovídající vhodnost médií.

6.5 Záznamy o instalaci systémů médií je nutno vést po celou dobu životního cyklu daného systému. Takovéto záznamy mají zahrnovat aktuální výkresy a schématické diagramy, seznamy konstrukčních materiálů a systémové specifikace. Součástí důležitých informací obvykle bývají také atributy, jako je:

- i. Směr toku v potrubí, sklon, průměr a délka.
- ii. Podrobnosti o nádržích a nádobách.
- iii. Ventily, filtry, odtoky, místa odběru vzorků a místa používání.

6.6 Trubky, potrubí a další rozvodné sítě nemají být přítomny v čistých prostorech. Je-li jejich přítomnost nevyhnutelná, pak mají být instalovány takovým způsobem, aby nevytvářely výklenky, neutěsněné otvory a povrchy, které se obtížně čistí. Instalace má umožnit čištění a dezinfekci vnějších povrchů trubek.

## **Vodní systémy**

6.7 Zařízení na úpravu vody a rozvodné soustavy je třeba navrhnout, konstruovat, instalovat, uvést do provozu, kvalifikovat, monitorovat a udržovat tak, aby se zabránilo mikrobiologické kontaminaci a zajistil se spolehlivý zdroj vody příslušné jakosti. Mají být přijata opatření k minimalizaci rizika přítomnosti částic, mikrobiální kontaminace/proliferace a endotoxinů/pyrogenů (např. takový sklon trubek, který zajistí kompletní odtok, a neexistence slepých ramen). V případě, že jsou součástí systému filtry, má být věnována

zvláštní pozornost jejich monitorování a údržbě. Produkovaná voda má odpovídat aktuální monografii příslušného lékopisu.

6.8 Vodní systémy mají být kvalifikovány a validovány tak, aby se zajistila odpovídající úroveň fyzikální, chemické a mikrobiologické kontroly, se zohledněním vlivu sezónních rozdílů.

6.9 Tok vody má zůstat ve všech trubkách vodního rozvodného systému turbulentní, aby se minimalizovalo riziko mikrobiální adheze a následné tvorby biofilmu. Průtok má být stanoven během kvalifikace a má se pravidelně monitorovat.

6.10 Voda pro injekce (WFI) má být vyráběna z vody splňující specifikace, které byly definovány v průběhu procesu kvalifikace, uchovávána a distribuována způsobem, který minimalizuje riziko mikrobiálního růstu (např. nepřetržitou cirkulací při teplotě nad 70 °C). Voda pro injekce má být vyráběna destilací nebo procesem purifikace, který je rovnocenný destilaci. To může zahrnovat reverzní osmózu společně s dalšími vhodnými metodami, jako je elektrodeionizace (EDI), ultrafiltrace nebo nanofiltrace.

6.11 Tam, kde jsou nádrže na uchovávání vody pro injekce vybaveny hydrofobními odvzdušňovacími filtry zadržujícími bakterie, nemají se takové filtry stát zdrojem kontaminace a neporušenost filtru má být otestována před instalací a po použití. Mají být zavedeny kontroly, aby se zabránilo tvorbě kondenzace na filtru (např. zahřátím).

6.12 Aby se minimalizovalo riziko vzniku biofilmu, má se provádět sterilizace, dezinfekce nebo regenerace vodních systémů podle předem stanoveného plánu a jako nápravné opatření, vzniknou-li výsledky nesplňující limity nebo specifikace. Po dezinfekci vodního systému chemikáliemi má následovat validovaný postup oplachu/proplachu. Voda má být po dezinfekci/regeneraci testována. Výsledky chemických zkoušek mají být schváleny předtím, než bude vodní systém opět použit, a výsledky mikrobiologických zkoušek/zkoušek na přítomnost endotoxinů mají být ověřeny, zda splňují specifikace, a schváleny před zahájením certifikace/propouštění šarží vyrobených s použitím vody z daného systému.

6.13 Má se provádět pravidelné průběžné chemické a mikrobiologické monitorování vodních systémů, aby se zajistilo, že voda bude stále splňovat lékopisné požadavky. Varovné limity mají vycházet z údajů počáteční kvalifikace a poté podléhat pravidelnému přehodnocení podle údajů získávaných při následných rekvalifikacích, z běžného monitorování a šetření. Má se provádět přezkoumání dat z průběžného monitorování, aby bylo možno identifikovat veškeré nepříznivé trendy v účinnosti systému. Programy vzorkování mají zohledňovat požadavky CCS a mají zahrnovat všechny výstupy a místa používání, s uvedením intervalu, aby se zajistil odběr reprezentativních vzorků vody pro účely pravidelných analýz. Plány vzorkování mají vycházet z údajů z kvalifikace, zohledňovat místa vzorkování potenciálních nejhorších případů a zajistit, že každý den bude zahrnut alespoň jeden reprezentativní vzorek vody, která se používá pro výrobní procesy.

6.14 Odchytky od varovných limitů mají být zdokumentovány a přezkoumány a má se začlenit šetření za účelem stanovení, zda odchylka představuje jednu (izolovanou) událost, nebo zda výsledky poukazují na možný nepříznivý trend či zhoršenou funkci systému. Každá odchylka od akčního limitu má být prošetřena, aby se stanovily pravděpodobné kořenové příčiny a veškeré potenciální dopady na jakost přípravků a výrobní procesy, k nimž by mohlo vlivem použití vody docházet.

6.15 WFI systémy mají zahrnovat systémy kontinuálního monitorování, např. celkového organického uhlíku (TOC) a vodivosti, neboť ty mohou lépe vyjadřovat celkovou účinnost systému než diskrétní vzorkování. Umístění senzorů má vycházet z rizika.

#### **Pára používaná jako přímé sterilizační médium**

6.16 Voda dodávaná do generátoru čisté páry má být vhodně purifikována. Generátory čisté páry mají být navrženy, kvalifikovány a provozovány způsobem, který zajistí, že jakost produkované páry bude splňovat stanovené chemické hodnoty a hladiny endotoxinů.

6.17 Pára používaná jako přímé sterilizační médium má být odpovídající jakosti a nemá obsahovat žádné příměsi v úrovni, jež by mohla způsobit kontaminaci přípravku nebo zařízení. V případě generátoru dodávajícího čistou páru používanou k přímé sterilizaci materiálů nebo povrchů, které přicházejí do kontaktu s přípravkem (např. sterilizační náplně porézních předmětů) má parní kondenzát vyhovět aktuální monografii příslušného lékopisu pro vodu pro injekce (mikrobiologické zkoušení není pro parní kondenzát povinné). Má být zaveden vhodný plán vzorkování, aby se zajistilo, že pro účely pravidelných analýz bude získáván reprezentativní vzorek čisté páry. Ostatní jakostní charakteristiky čisté páry používané pro sterilizaci mají být pravidelně hodnoceny podle validovaných parametrů. Tyto parametry mají zahrnovat následující (není-li odůvodněno jinak): nekondenzující plyny, hodnota (frakce) suchosti a stupeň přehřátí.

#### **Rozvody plynů a vakua**

6.18 Plyny přicházející do přímého styku s přípravkem/povrchy primárního obalu mají vykazovat odpovídající chemickou, částicovou a mikrobiologickou jakost. Veškeré relevantní parametry, včetně obsahu oleje a vody, mají být specifikovány se zohledněním použití a typu plynu, způsobu generování plynu a případně mají splňovat aktuální článek příslušného lékopisu nebo požadavek na jakost přípravku.

6.19 Plyny používané při aseptických procesech mají být filtrovány pomocí sterilizujících filtrů (s jmenovitou velikostí pórů max. 0,22  $\mu\text{m}$ ) v místě použití. Pokud se filtr používá vždy pro jednu šarži (např. filtrace plynu používaného pro překryv asepticky plněných přípravků) nebo jako odvodušňovací filtr nádoby na přípravek, pak má být filtr otestován z hlediska integrity a výsledky přezkoumány v rámci procesu certifikace/propouštění šarží. Veškeré transferové potrubí nebo trubky nacházející se za konečným sterilizujícím filtrem se mají sterilizovat. Pokud se v procesu používají plyny, má být v místě použití prováděno pravidelné mikrobiologické monitorování daného plynu.

6.20 Tam, kde zpětný tok vakuových či tlakových systémů představuje potenciální riziko pro přípravek, mají být zavedeny mechanismy bránící zpětnému toku po vypnutí vakuového nebo tlakového systému.

#### **Vyhřívací, chladičí a hydraulické systémy**

6.21 Pokud je to možné, mají být hlavní části zařízení souvisejícího s vyhřívacími, chladičími a hydraulickými systémy umístěny mimo místnost, kde probíhá plnění. Mají být zavedeny patřičné kontroly, aby se zabránilo jakémukoliv úniku nebo křížové kontaminaci v souvislosti s provozními tekutinami.

6.22 Veškeré úniky z těchto systémů, jež by představovaly riziko pro přípravek, mají být detekovatelné (např. indikační systém pro úniky).

## **7 Pracovníci**

7.1 Výrobce má zajistit, že bude k dispozici dostatečný počet patřičně kvalifikovaných, vyškolených pracovníků se zkušenostmi s výrobou a zkoušením sterilních přípravků a prací s konkrétními výrobními technologiemi používanými k výrobním operacím na daném pracovišti, aby byl zajištěn soulad s SVP vztahující se na výrobu sterilních přípravků a nakládání s nimi.

7.2 V čistých prostorech má být přítomen pouze minimální počet potřebných pracovníků. Maximální počet operátorů má být stanoven, zdokumentován a zohledněn během takových činností, jako je počáteční kvalifikace a APS, aby nebylo ohroženo zajištění sterility.

7.3 Všichni pracovníci, včetně pracovníků provádějících čištění, údržbu, monitorování a těch, kteří vstupují do čistých prostorů, se mají pravidelně školit, absolvovat kvalifikaci oblékání a mají být hodnoceni v oborech relevantních pro správnou výrobu sterilních přípravků. Součástí tohoto školení mají být základy mikrobiologie a hygieny, se zvláštním zaměřením na postupy v čistých prostorech, kontrolu kontaminace, aseptické techniky a ochranu sterilních přípravků (pro operátory vstupující do čistých prostorů třídy B a/nebo zasahující do třídy A) a možné bezpečnostní dopady pro pacienta, pokud by přípravek nebyl sterilní. Úroveň školení má vycházet z významu dané funkce a prostoru, v němž pracovníci pracují.

7.4 Pracovníci vstupující do prostorů třídy A a B mají být vyškoleni na aseptické oblékání a aseptické chování. Soulad s postupy aseptického oblékání má být potvrzen posouzením a pravidelnými, alespoň ročními, opakovanými posouzeními, jejichž součástí je optická i mikrobiální kontrola (zaměřená na sledovaná místa, jako jsou prsty v rukavicích, předloktí, hrudník a maska (rouška/čelo). Očekávané limity jsou uvedeny v odstavci 9.30). Přístup do prostorů třídy A a třídy B, kde probíhají nebo budou probíhat aseptické operace bez dohledu, má být omezen na pracovníky s patřičnou kvalifikací, kteří prošli posouzením oblékání a účastnili se úspěšné APS.

7.5 Nekvalifikovaní pracovníci nemají vstupovat za provozu do čistých prostorů třídy B nebo třídy A. Je-li to ve výjimečných případech nutné, výrobce stanoví písemné postupy popisující proces, kterým nekvalifikovaní pracovníci mohou vstupovat do prostorů třídy A a B. Během činnosti nekvalifikovaných pracovníků má nad nimi vykonávat dohled zplnomocněná osoba výrobce a má hodnotit dopad těchto činností na čistotu prostoru. Vstup těchto osob má být posouzen a zaznamenán v souladu s PQS.

7.6 Mají být zavedeny postupy pro vyloučení pracovníků z práce v čistých prostorech nebo z umožnění vstupu do čistých prostorů bez dohledu, a to na základě aspektů zahrnujících průběžné posuzování a/nebo identifikace nepříznivých trendů z programu monitorování pracovníků a/nebo pokud byli zapojeni do neúspěšné APS. Po vyloučení má daný operátor znovu absolvovat školení nebo kvalifikaci dříve, než mu bude povoleno znovu se jakkoliv zapojit do aseptických postupů. Co se týče operátorů vstupujících do čistých prostorů třídy B nebo provádějících zásahy do třídy A, má tato rekvalifikace obsahovat i zvážení účasti v úspěšné APS.

7.7 Pro prevenci nadměrného vzniku částic nebo zvýšeného rizika zavlečení mikrobiální kontaminace jsou zásadní vysoké standardy osobní hygieny a čistoty. Pracovníci, kteří se podílejí na výrobě sterilních přípravků, mají být poučeni, že mají ohlásit veškeré specifické zdravotní stavy nebo potíže, jež by mohly způsobit výskyt abnormálního množství nebo typů kontaminantů; v takovém případě jim má být zamezen přístup do čistých prostorů. Zdravotní stav a kroky, které mají být učiněny ve vztahu k pracovníkům, kteří by

mohli představovat nežádoucí mikrobiální riziko, má stanovit příslušná pověřená osoba a mají být popsány v postupech.

7.8 Pracovníci, kteří se podílejí na zpracování materiálů z lidských nebo zvířecích tkání či kultur mikroorganismů jiných, než jsou ty, které se používají v aktuálním výrobním procesu, nebo na jakýchkoliv činnostech, jež by mohly mít negativní dopad na jakost (např. mikrobiální kontaminací), nemohou vstupovat do čistých prostorů, není-li tak jednoznačně stanoveno a nedošlo-li k provedení předepsaných účinných postupů dekontaminace a vstupních postupů, což je nutno zdokumentovat.

7.9 Náramkové hodinky, make-up, šperky, ostatní osobní věci, jako jsou mobilní telefony a jakékoliv zbytné předměty, nemají být v čistých prostorech povoleny. Elektronická zařízení používaná v čistých prostorech, např. mobilní telefony a tablety, které poskytne výrobce výhradně pro použití v čistých prostorech, mohou být přípustné, pokud jsou vhodně navrženy tak, aby je bylo možno vyčistit a vydezinfikovat v míře úměrné třídě čistoty, v níž se používají. Používání a dezinfekci takovýchto zařízení je třeba zahrnout do CCS.

7.10 Oblékání a mytí rukou má být v souladu s písemným postupem navrženým za účelem minimalizace kontaminace oblečení určeného pro čisté prostory a/nebo přenosu kontaminantů do čistých prostorů.

7.11 Oblečení a jeho jakost má být vhodné pro daný proces a třídu čistoty pracovního prostoru. Oděv má být nošen způsobem, který chrání přípravek před kontaminací. Pokud typ zvoleného oděvu má chránit operátora před přípravkem, nesmí omezit ochranu přípravku před kontaminací. Součásti oděvů je nutno opticky zkontrolovat, zda jsou čisté a neporušené bezprostředně před oblečením a po oblečení. Neporušenost obleku je rovněž nutno zkontrolovat při odchodu. U sterilizovaných součástí oděvu a ochrany očí je třeba věnovat zvláštní pozornost kontrole toho, zda prošly procesem sterilizace, odpovídají své určené době používání a zda byl obal před použitím opticky zkontrolován z hlediska neporušenosti. Části oděvů na opakované použití (včetně ochrany očí) je třeba nahradit, pokud se zjistí poškození, nebo ve stanovené frekvenci, která se určí při kvalifikačních studiích. Kvalifikace částí oděvu má zohlednit veškeré nezbytné požadavky na testování oděvů, včetně poškození oděvů, které nemusí být zjistitelné samotnou optickou kontrolou.

7.12 Oděvy mají být vybrány tak, aby se omezil vznik částic vznikající pohybem operátora.

7.13 Popis typického oblečení vyžadovaného pro jednotlivé třídy čistoty je uveden níže:

- i. Třída B (včetně přístupu/zásahů do třídy A): vhodné části oděvů, které jsou vyhrazeny k použití pod sterilizovaným oblekem, je třeba obléci před tímto oblekem (viz odst. 7.14). Při oblékání sterilizovaných částí oděvu je třeba používat řádně sterilizované nepráškové gumové nebo plastové rukavice. Sterilní pokrývka hlavy má zakrývat všechny vlasy a ochlupení (i na obličeji) a, není-li spojena se zbytkem obleku, je třeba ji zastrčit do krční části sterilního obleku. Je třeba nosit sterilní roušku a sterilní ochranu očí (např. ochranné brýle), které překryjí veškerou pokožku obličeje a zabrání uvolňování kapének a částic. Má se nosit vhodná sterilizovaná obuv (např. vysoké návleky). Nohavice mají být zastrčeny do obuvi. Rukávy mají být zastrčeny do druhého páru sterilních rukavic oblečených přes rukavice, jež měl pracovník na sobě při oblékání obleku. Ochranný oděv má minimalizovat odlučování vláken nebo částic a nepropouštět částice odloučené z těla. Efektivita oděvu z hlediska odlučování a nepropouštění částic má být posouzena

při kvalifikaci oděvu. Oděvy je třeba balit a skládat tak, aby operátoři mohli oblek obléknout, aniž by se dotkli vnějšího povrchu obleku a aniž by se oblek dotknul podlahy.

- ii. Třída C: vlasy, vousy a kníry mají být zakryté. Oblečení se sestává z krátkého kabátku a kalhot, nebo z kombinézy, rukávy mají být na zápěstí staženy, kabátek má mít vysoký límec, a na nohou má být patřičně vydezinfikovaná obuv nebo návleky. Z oblečení se mají minimálně uvolňovat vlákna nebo částice.
- iii. Třída D: vlasy, vousy a kníry musí být zakryté. Používá se běžný ochranný oblek a patřičně vydezinfikovaná obuv nebo návleky. Je třeba přijmout vhodná opatření zamezující veškerému zavlečení kontaminantů z vnějších prostorů obklopujících čisté prostory.
- iv. V prostorech třídy C a D mohou být vyžadovány další pomůcky, včetně rukavic a roušek, pokud se provádějí činnosti považované za riziko kontaminace, jak stanoví CCS.

7.14 Oblékání do čistých prostorů se má provádět v personálních propustech odpovídající třídy čistoty, aby se zajistilo zachování čistoty obleku. Do personálních propustí vedoucích přímo do prostorů třídy B a C nelze přinášet oděvy nošené venku, včetně ponožek (výjimkou je pouze osobní spodní prádlo). Před vstupem do personálních propustí pro prostory třídy B a C je nutno obléci jednodílné nebo dvoudílné pracovní kalhotové obleky zakrývající paže a nohy v plné délce, a pracovní ponožky zakrývající chodidla. Pracovní obleky a ponožky nemají představovat riziko kontaminace pro prostory personální propusti nebo proces převlékání.

7.15 Každý operátor vstupující do prostorů třídy B nebo A se má před každým vstupem obléci do čistého, sterilizovaného ochranného oděvu (včetně ochrany očí a roušek) odpovídající velikosti. Maximální doba, po kterou může mít sterilizovaný oblek na sobě před výměnou během směny, má být definována v kvalifikaci daného oděvu.

7.16 Rukavice mají být během operací pravidelně dezinfikovány. Oděvy a rukavice mají být okamžitě vyměněny, pokud se poškodí a představují jakékoliv riziko kontaminace přípravku.

7.17 Oděvy pro čisté prostory na opakované použití se čistí v prádelnách patřičně oddělených od výrobních činností, a to podle kvalifikovaného postupu zajišťujícího, že v procesu opakovaného praní nedojde k poškození oděvů ani k jejich kontaminaci vlákny nebo částicemi. Používané prádelny nemají představovat riziko kontaminace ani křížové kontaminace. Nevhodná manipulace s oděvy a jejich používání může poškodit vlákna a zvýšit riziko odlučování částic. Po vyprání a před zabalením je třeba oděvy opticky prohlédnout, zda nejsou poškozeny a jsou na pohled čisté. Postupy manipulace s oděvy mají být vyhodnoceny a stanoveny v rámci programu kvalifikace oděvů a mají zahrnovat maximální počet pracích a sterilizačních cyklů.

7.18 Činnosti v čistých prostorech, které nejsou kritické pro výrobní procesy, mají být omezeny na minimum, především v době, kdy probíhají aseptické operace. Pohyb pracovníků má být pomalý, kontrolovaný a metodický, aby se zabránilo nadměrnému odlučování částic a organismů vlivem příliš energické činnosti. Operátoři provádějící aseptické operace mají vždy dodržovat aseptické postupy, aby se zabránilo změnám v proudění vzduchu, jež by mohly do kritické zóny přivést vzduch nižší jakosti. Pohyb v prostoru obklopujícím kritickou zónu má být omezen a má se zamezit vzniku překážek v cestě

jednosměrného proudění vzduchu (prvního vzduchu). Má se zvážit zařazení vizualizačních studií do programu školení.

## **8 Výroba a specifické technologie**

### **Terminálně sterilizované přípravky**

8.1 Příprava komponent a materiálů má probíhat alespoň v čistých prostorech třídy D, aby se omezilo riziko kontaminace mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny a částicemi, a přípravek byl tak vhodný ke sterilizaci. Tam, kde existuje vysoké nebo neobvyklé riziko mikrobiální kontaminace přípravku (např. přípravek aktivně podporuje mikrobiální růst, má delší stanovenou maximální dobu před plněním (holding time) nebo se přípravek nezpracovává povětšinou v uzavřených nádobách), má být příprava prováděna v prostředí minimálně třídy čistoty C. Příprava mastí, krémů, suspenzí a emulzí se před terminální sterilizací provádí alespoň v prostředí třídy čistoty C. Konkrétní pokyny týkající se terminálně sterilizovaných veterinárních přípravků jsou uvedeny v doplňku 4 pokynů k SVP.

8.2 Primární obaly a komponenty mají být čištěny validovanými procesy, aby se zajistila odpovídající kontrola kontaminace částicemi, endotoxiny/pyrogeny a biozátěže.

8.3 Plnění přípravků pro terminální sterilizaci má být prováděno alespoň v prostředí třídy čistoty C.

8.4 Jestliže CCS stanoví, že přípravek je vystaven neobvyklému riziku kontaminace z prostředí, protože např. operace plnění je pomalá, obaly mají široká hrdla nebo jsou exponovány déle než několik vteřin před uzavřením, má být přípravek plněn v prostorech třídy A s pozadím minimálně třídy C.

8.5 Kde je to možné, součástí zpracování nerozplněných roztoků má být krok filtrace pomocí filtru zadržujícího mikroorganismy, aby se snížila úroveň biozátěže a počty částic před plněním do obalů konečného přípravku, přičemž se stanoví maximální přípustná doba mezi přípravou a plněním.

8.6 Příklady operací prováděných v různých třídách čistoty jsou uvedeny v tabulce č. 3.

**Tabulka 3: Příklady operací a tříd čistoty u operací přípravy a zpracování terminálně sterilizovaných přípravků**

<b>Třída A</b>	- Plnění přípravků, pokud jsou vystaveny neobvyklému riziku.
<b>Třída C</b>	- Příprava roztoků vystavených obvyklému riziku. - Plnění přípravků.
<b>Třída D</b>	- Příprava roztoků a komponent pro následné plnění.

### **Aseptická příprava a zpracování**

8.7 Aseptický proces má být jednoznačně definován. Je třeba identifikovat, posoudit a řádně kontrolovat rizika pojící se s aseptickým procesem jakož i veškeré související požadavky. CCS daného pracoviště má jednoznačně definovat akceptační kritéria pro tyto kontroly, požadavky monitorování a přezkoumání jejich účinnosti. Metody a postupy kontroly těchto rizik mají být popsány a implementovány. Přípustná reziduální rizika mají být formálně zdokumentována.



8.8 Mají být přijata preventivní opatření k minimalizaci kontaminace mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny a částicemi, a to v souladu s CCS daného pracoviště, během přípravy aseptického prostředí, během všech fází zpracování (včetně fází před sterilizací nerozplněného přípravku a po ní) a do doby uzavření přípravku v konečném obalu. Přítomnost materiálů náchylných k odlučování částic a vláken má být v čistých prostorech minimalizována.

8.9 Kde je to možné, má být zváženo použití takového zařízení, jako jsou RABS, izolátory nebo jiné systémy, aby se snížila potřeba kritických zásahů do prostorů třídy A a minimalizovalo se riziko kontaminace. S cílem eliminovat přímé kritické zásahy člověka lze zvážit využití robotických a automatizovaných procesů (např. tunely se suchým teplem, automatizované plnění lyofilizátoru, sterilizace na místě).

8.10 Příklady operací prováděných v různých třídách čistoty jsou uvedeny v tabulce č. 4.

**Tabulka 4: Příklady operací a tříd čistoty pro operace aseptické přípravy a zpracování**

<b>Třída A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aseptické sestavení plnicího zařízení.</li> <li>- Spoje vytvořené za aseptických podmínek (tam, kde jsou exponované povrchy přicházející do kontaktu se sterilizovaným přípravkem) za posledním sterilizujícím filtrem. Tyto spoje je třeba sterilizovat parou na místě (SIP), kdekoli je to možné.</li> <li>- Aseptická formulace a mísení.</li> <li>- Doplnování sterilního nerozplněného přípravku, obalů a uzávěrů.</li> <li>- Vyjímání a chlazení nechráněných (např. nezabalených) položek ze sterilizátorů.</li> <li>- Posouvání a dopravování sterilních komponent primárních obalů po aseptické plnicí lince v nezabaleném stavu.</li> <li>- Aseptické plnění, uzavírání obalů, jako jsou ampule, uzávěry lahviček, transfer otevřených nebo částečně uzavřených lahviček.</li> <li>- Plnění lyofilizátoru.</li> </ul>
<b>Třída B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pozadí podporující prostory třídy A (nejedná-li se o izolátor).</li> <li>- Posouvání a dopravování vybavení, komponent a pomocných položek chráněných před okolním prostředím do prostorů třídy A.</li> </ul>
<b>Třída C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Příprava roztoků určených k filtraci včetně vzorkování a dávkování.</li> </ul>
<b>Třída D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Čištění vybavení.</li> <li>- Manipulace s komponentami, vybavením a příslušenstvím po vyčištění.</li> <li>- Sestavení vyčištěných komponent, vybavení a příslušenství pod proudem vzduchu filtrovaným HEPA filtrem před sterilizací.</li> <li>- Sestavení uzavřených a sterilizovaných systémů na jedno použití (SUS) pomocí inherentních vnitřně sterilních spojovacích prostředků.</li> </ul>

8.11 V případě sterilních přípravků, jejichž konečná formulace se nemůže filtrovat, má být zohledněno následující:

- i. Veškeré zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem a komponentami má být před použitím sterilizováno.
- ii. Veškeré suroviny nebo meziprodukty mají být sterilizovány a přidávány asepticky.
- iii. Nerozplněné roztoky nebo meziprodukty mají být sterilizovány.

8.12 Vybalování, sestavování a příprava sterilizovaného zařízení, komponent a pomocných položek přicházejících přímo či nepřímo do kontaktu s přípravkem má být považováno za aseptický proces a prováděno v prostorech třídy A s pozadím třídy B. Nastavení plnicí linky a plnění sterilního přípravku se má provádět jako aseptický proces v prostorech třídy A s pozadím třídy B. Používá-li se izolátor, pozadí má vyhovět požadavkům odstavce 4.20.

8.13 Příprava a plnění sterilních přípravků, jako jsou masti, krémy, suspenze a emulze, se má provádět v prostorech třídy A s pozadím třídy B, jsou-li přípravek a komponenty vystaveny prostředí a přípravek není poté filtrován (sterilizujícím filtrem) ani terminálně sterilizován. Pokud se používá izolátor nebo RABS, pozadí má vyhovět požadavkům odstavce 4.20.

8.14 Aseptické spoje se mají provádět v prostorech třídy A s pozadím třídy B, nejsou-li následně sterilizovány na místě nebo vytvářeny pomocí vnitřně sterilních spojovacích prostředků, které minimalizují veškerou potenciální kontaminaci z bezprostředního prostředí. Vnitřně sterilní spojovací prostředky mají být navrženy tak, aby zmírňovaly riziko kontaminace.

Pokud se používá izolátor, pozadí má vyhovět požadavkům odstavce 4.20. Aseptické spoje mají být náležitě posouzeny a jejich účinnost ověřena. Požadavky týkající se vnitřně sterilních spojovacích prostředků jsou uvedeny v odstavcích 8.129 a 8.130.

8.15 Aseptické manipulace (včetně sterilních spojovacích prostředků) mají být minimalizovány pomocí takových technických řešení, jako je předem sestavené a sterilizované zařízení. Kdykoliv je to proveditelné, má být potrubí a zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem předem sestaveno a sterilizováno v místě.

8.16 K dispozici má být autorizovaný seznam přípustných a kvalifikovaných zásahů, obvyklých i nápravných, k nimž může při výrobě dojít (viz odstavec 9.34). Zásahy mají být pečlivě koncipovány, aby se zajistila účinná minimalizace rizika kontaminace prostředí, procesu a přípravku. Proces koncipování zásahů má zahrnovat zohlednění veškerých dopadů na proudění vzduchu a kritické povrchy a přípravky. Kdykoliv je to možné, mají být použita technická řešení umožňující minimalizovat vstupy operátorů během zásahů. Vždy se mají dodržovat aseptické postupy, a to včetně správného používání sterilních nástrojů pro účely manipulace. Postupy uvádějící typy inherentních a nápravných zásahů a způsob jejich provádění je třeba nejprve zhodnotit pomocí řízení rizik a APS a poté zajistit jejich stálou aktuálnost. Nekvalifikované zásahy lze použít pouze za výjimečných okolností, po řádném zvážení rizik souvisejících se zásahem a po schválení ze strany útvaru jakosti. Podrobnosti prováděného zásahu mají být předmětem posouzení rizik, mají se zaznamenat a plně prošetřit podle PQS výrobce. Veškeré nekvalifikované zásahy má důkladně posoudit oddělení jakosti a je třeba je zohlednit při nakládání s danou šarží.

8.17 Zásahy a odstávky mají být zaznamenány do záznamů o šarži. Každá odstávka linky nebo zásah se má dostatečně zdokumentovat v záznamech o šarži s uvedením příslušného času, délky trvání události a zúčastněných operátorů (viz odstavec 9.34).

8.18 Dobu trvání jednotlivých součástí aseptické přípravy a zpracování je třeba minimalizovat a omezit na definovanou a validovanou maximální dobu (holding time), včetně:

- i. stanovené maximální doby mezi čištěním, sušením a sterilizací zařízení, komponent a obalů;
- ii. stanovené maximální doby pro sterilizované zařízení, komponenty a obaly před použitím a během plnění/sestavení;
- iii. stanovené maximální doby pro dekontaminované prostředí, jako je RABS nebo izolátor, před použitím;
- iv. doby mezi začátkem přípravy přípravku a jeho sterilizací nebo filtrací pomocí filtru zadržujícího mikroorganismy (přichází-li v úvahu), až do konce procesu aseptického plnění. Mají být stanoveny maximální přípustné doby pro každý přípravek, jež zohlední složení přípravku a předepsaný způsob uchovávání;
- v. stanovené maximální doby u sterilizovaných přípravků před plněním;
- vi. doby aseptického zpracování;
- vii. doby plnění.

8.19 Aseptické operace (včetně APS) mají pravidelně sledovat pracovníci s odbornými zkušenostmi v oblasti aseptického zpracování, aby se ověřila správnost provádění operací, včetně chování operátorů v čistých prostorech, a případně řešily nesprávné postupy, budou-li zjištěny.

### **Závěrečné operace**

8.20 Otevřené primární obaly mají být udržovány za podmínek odpovídajících třídě čistoty A, s patřičným pozadím pro technologii, jak popisuje odstavec 4.20. Požadavky na částečně uzavřené lahvičky nebo předplněné stříkačky viz odstavec 8.126.

8.21 Konečné obaly mají být uzavírány vhodně validovanými metodami.

8.22 Tam, kde se konečné obaly uzavírají zatavením, jako např. Blow-Fill-Seal (BFS), Form-Fill-Seal (FFS), nízkoobjemové a vysokoobjemové parenterální vaky (SVP & LVP), skleněné nebo plastové ampule, mají být vyhodnoceny, stanoveny, účinně kontrolovány a monitorovány během operací kritické parametry a proměnné, které ovlivňují neporušenost uzávěru. Skleněné ampule, jednotky BFS a nízkoobjemové obaly ( $\leq 100$  ml) uzavřené zatavením mají být podrobeny 100 % kontrole těsnosti pomocí validovaných metod. U vysokoobjemových obalů ( $>100$  ml) uzavřených zatavením může být přípustné omezené vzorkování, je-li vědecky odůvodněno a podloženo údaji prokazujícími konzistentnost stávajícího procesu a vysokou úroveň kontroly procesu. Je třeba poznamenat, že optická kontrola se za přípustnou metodu zkoušení těsnosti nepovažuje.

8.23 Vzorky přípravků, u nichž se používá jiný systém než zatavení, mají být odebírány a kontrolovány na těsnost pomocí validovaných metod. Četnost zkoušení má vycházet ze znalostí používaných obalů a systémů uzavírání a zkušeností s nimi. Má být používán vědecky odůvodněný plán vzorkování. Velikost vzorku má

vycházet z takových informací, jako je řízení dodavatelů, specifikace obalových komponent a znalosti procesu.

8.24 Obaly zatavené vakuově je třeba testovat na zachování vakua po předem řádně určené době před certifikací/propuštěním a během doby použitelnosti.

8.25 Validace těsnosti uzávěru obalu má zohlednit veškeré přepravní požadavky, jež by mohly nepříznivě ovlivnit neporušenost obalu (např. vlivem dekomprese nebo extrémní teploty).

8.26 Pokud zařízení na pertlování injekčních lahviček může vytvářet velká množství neživotných částic, mají být přijata opatření k prevenci kontaminace částicemi, jako je umístění zařízení do fyzicky oddělené stanice vybavené odpovídajícím odtahem vzduchu.

8.27 Pertlování lahviček s asepticky plněnými přípravky může být prováděno jako aseptický proces s použitím sterilizovaných pertlí, nebo jako čistý proces vně prostoru aseptického zpracování. Použije-li se druhý z uvedených způsobů, mají být lahvičky chráněny zajištěním podmínek třídy A až do okamžiku, kdy opustí prostory aseptického zpracování, a dále lahvičky se zátkou mají být chráněny přívodem vzduchu třídy A, dokud nejsou zapertlovány. Prostředí pozadí pro přívod vzduchu třídy A má splňovat minimálně požadavky třídy čistoty D. Jestliže je pertlování ručním procesem, má probíhat za podmínek třídy A buď v patřičně navrženém izolátoru, nebo v prostorech třídy A s pozadím třídy B.

8.28 Pokud se pertlování asepticky plněného sterilního přípravku provádí jako čistý proces s ochranou přiváděným vzduchem třídy A, injekční lahvičky s chybějícími nebo nesprávně nasazenými zátkami mají být před pertlováním vyřazeny. Mají být zavedeny řádně kvalifikované automatické metody detekce výšky zátky.

8.29 Je-li při pertlování zapotřebí lidského zásahu, mají být uplatněna vhodná technologická a organizační opatření, aby se zabránilo přímému kontaktu s lahvičkami a aby se minimalizovala kontaminace. K zajištění požadovaných podmínek mohou být užitečné RABS a izolátory.

8.30 Všechny naplněné obaly parenterálních přípravků mají být jednotlivě zkontrolovány, zda u nich nedošlo k zevní kontaminaci nebo jiným závadám. Klasifikace a kritičnost závad mají být stanoveny během kvalifikace a na základě posouzení rizik a historických znalostí. Faktory, které je třeba zvážit, zahrnují mimo jiné potenciální dopad závady na pacienta a cestu podání. Je třeba kategorizovat různé typy závad a analyzovat výsledky šarže. Šarže s nezvyklým počtem závad oproti běžným počtům závad v procesu (na základě běžných dat a dat o trendech) mají být prošetřeny. Má se vytvořit a vést knihovna závad, kde budou podchyceny všechny známé třídy závad. Knihovna závad se má používat při školení pracovníků výroby a jistění jakosti. Kritické závady nemají být zjištěny během žádného následného vzorkování a kontrole přijatelných obalů. Veškeré následně zjištěné kritické závady se mají stát podnětem k šetření, neboť poukazují na možné selhání původního procesu kontroly.

8.31 Pokud se kontrola provádí vizuálně, má probíhat za vhodných a kontrolovaných podmínek osvětlení a pozadí. Rychlost kontrol má být vhodně kontrolována a kvalifikována. Operátoři provádějící kontrolu mají absolvovat kvalifikaci optické kontroly (s nasazenými dioptrickými čočkami, pokud je normálně nosí) alespoň jednou ročně. Kvalifikaci je třeba provádět pomocí vhodných vzorků ze sad výrobcovy knihovny závad a se zohledněním scénářů nejhoršího případu (např. doba kontroly, rychlost linky, po níž se přípravek posouvá k operátorovi po pásovém přepravníku, velikost obalu nebo únaava) a její součástí má být zvážení kontrol

zraku. Rušivé vlivy na operátory mají být minimalizovány a mají se zařadit časté, přiměřeně dlouhé přestávky v provádění kontrol.

8.32 Jestliže se používají automatické metody kontroly, má být proces validován, aby zajišťoval detekci známých závad (jež mohou mít vliv na jakost a bezpečnost přípravku) a byl rovnocenný metodám ruční kontroly nebo lepší než metody ruční kontroly. Funkčnost zařízení má být přezkoušena pomocí reprezentativních závad před zahájením zpracování šarže a v pravidelných intervalech jejího zpracování.

8.33 Výsledky kontroly se mají zaznamenávat a typy a počty závad analyzovat z hlediska trendů. Analýze z hlediska trendů se rovněž mají podrobit úrovně zamítnutí u různých typů závad, a to s využitím statistických principů. V rámci šetření zjištěných nepříznivých trendů se má posoudit vliv na přípravek dostupný na trhu.

## **Sterilizace**

8.34 Je-li to možné, má být konečný přípravek terminálně sterilizován, a to s použitím validovaného a kontrolovaného procesu sterilizace, neboť tak se zajistí vyšší garance sterility než u validovaného a kontrolovaného procesu sterilní filtrace a/nebo aseptického zpracování. Pokud přípravek nelze terminálně sterilizovat, je třeba zvážit použití terminálního ošetření teplem po aseptickém zpracování v kombinaci s aseptickým procesem, aby se zvýšila záruka sterility.

8.35 Výběr, design a umístění zařízení a cyklus/program použitý pro sterilizaci mají vycházet z vědeckých principů a údajů, jež prokazují opakovatelnost a spolehlivost procesu sterilizace. Veškeré parametry mají být definovány a ty, které jsou kritické, mají být kontrolovány, monitorovány a zaznamenávány.

8.36 Všechny procesy sterilizace mají být validovány. Validační studie mají zohledňovat složení přípravku, podmínky uchovávání a maximální dobu od začátku přípravy přípravku nebo materiálu určeného ke sterilizaci do jeho sterilizace. Předtím, než se přijme jakýkoliv proces sterilizace, jeho vhodnost pro přípravek a zařízení a jeho schopnost konsistentně dosahovat požadované podmínky sterilizace ve všech částech každého typu sterilizační náplně, která se má zpracovat, má být validována, a to především pomocí fyzikálních měření a případně biologických indikátorů (BI). Aby sterilizace byla účinná, má být požadovanému působení vystaven celý přípravek a povrchy zařízení a komponenty, přičemž daný proces má být navržen tak, aby zajistil, že tohoto bude dosaženo.

8.37 Zvláštní pozornost se má věnovat případům, kdy přijatá metoda sterilizace přípravku není popsána v aktuálním vydání lékopisu nebo když se používá pro přípravek, který není prostým vodným roztokem. Je-li to možné, zvolí se sterilizace teplem.

8.38 Pro všechny procesy sterilizace mají být stanoveny validované sterilizační náplně, které mají podléhat pravidelné revalidaci. V rámci celkové validační strategie sterilizačních náplní mají být uváženy také maximální a minimální náplně.

8.39 Validitu procesu sterilizace je třeba přezkoumávat a ověřovat v plánovaných intervalech na základě rizik. Tepelné sterilizační cykly se mají revalidovat minimálně jednou ročně pro ty definované sterilizační náplně, které jsou považovány za nejhroší případy. Ostatní definované sterilizační náplně se mají validovat v četnosti odůvodněné v CCS.

8.40 Pro všechny procesy sterilizace mají být stanoveny běžné provozní parametry, které je nutno dodržovat, např. fyzikální parametry a sterilizační náplně.

8.41 Mají být zavedeny mechanismy detekce sterilizačního cyklu, který nevyhoví validovaným parametrům. Každou neúspěšnou sterilizaci nebo sterilizaci, která se odchýlila od validovaného procesu (např. vykazovala delší nebo kratší fáze, jako je cyklus zahřívání), je třeba prošetřit.

8.42 Vhodné biologické indikátory (BI) umístěné na vhodných místech mají být považovány za doplňkovou metodu k podpoře validace procesu sterilizace. BI mají být uchovávány a používány v souladu s návodem k použití dodaným výrobcem. Pokud se BI používají na podporu validace a/nebo pro monitorování procesu sterilizace (např. ethylenoxidem), je třeba u každého cyklu testovat pozitivní kontroly. Pokud se používají BI, mají být přijata přísná preventivní opatření bránící přenosu mikrobiální kontaminace do procesu výroby či jiných procesů testování. Platnost samotných výsledků BI nelze povýšit nad platnost kritických parametrů a prvků návrhu procesu.

8.43 Spolehlivost BI je důležitá. Dodavatelé mají být kvalifikováni a podmínky přepravy a uchovávání mají být kontrolovány, aby se nesnížila jakost BI. Před použitím nové šarže BI je třeba ověřit populaci, čistotu a identitu organismu indikátoru dané šarže. Co se týče ostatních kritických parametrů, jako je např. D-hodnota, Z-hodnota, lze běžně použít certifikáty šarže dodané kvalifikovaným výrobcem.

8.44 Má existovat zřetelný způsob, jak rozpoznat přípravky, zařízení a komponenty, které neprošly procesem sterilizace, od těch, které jím prošly. Vybavení, jako jsou koše nebo podnosy používané pro přenášení přípravků nebo jiných položek zařízení a/nebo komponent, má být jasně označeno (nebo elektronicky sledováno) názvem přípravku a číslem šarže a uvedením toho, zda materiál byl již sterilizován, nebo nikoliv. Je-li to vhodné, lze použít takové indikátory, jako je autoklávová páska nebo indikátory ozáření, jimiž se označí, zda šarže (nebo dílčí materiál šarže, komponenta, zařízení) prošly procesem sterilizace. Tyto indikátory však ukazují pouze to, že došlo k procesu sterilizace, nesvědčí však o sterilitě přípravku ani dosažení požadované úrovně zajištění sterility.

8.45 Pro každý cyklus sterilizace mají být k dispozici záznamy o sterilizaci. Každý cyklus má mít jedinečný identifikátor. Jejich shoda má být přezkoumávána a schvalována v rámci postupu certifikace/propouštění šarže.

8.46 Tam, kde je to požadováno, se mají materiály, zařízení a komponenty sterilizovat validovanými metodami vhodnými pro daný materiál. Aby se zabránilo opětovné kontaminaci, má se uplatnit vhodná ochrana po sterilizaci. Jestliže se sterilizované položky nepoužívají bezprostředně po sterilizaci, mají být uchovávány v patřičně uzavřeném obalu, přičemž má být stanovena maximální doba použitelnosti. V odůvodněných případech není nutno komponenty zabalené v několika vrstvách sterilních obalů uchovávat v čistých prostorech, pokud neporušenost a uspořádání sterilního obalu umožňuje snadnou dezinfekci položek při přenosu operátory do prostorů třídy A (např. s použitím několika vrstev sterilních obalů, které lze snímat po každém přenosu z prostorů nižší třídy do prostorů vyšší třídy). Tam, kde se ochrana zajišťuje uchováním v uzavřeném obalu, je třeba tento proces zabalení provést před sterilizací.

8.47 V případě, že se materiály, zařízení, komponenty a pomocné položky sterilizují v uzavřeném obalu a poté se přenášejí do prostorů třídy A, má být tento transfer prováděn pomocí validovaných metod (např. propustí nebo prokládacím oknem), přičemž vnějšek uzavřeného obalu se vydezinfikuje. Rovněž se má zvážit použití technologie portů rychlého přenosu (Rapid transfer port, RTP). U těchto metod se má prokázat, že

zajišťují účinnou kontrolu potenciálního rizika kontaminace prostorů třídy A a B a podobně i u procesu dezinfekce je třeba prokázat, že účinně snižuje jakoukoliv kontaminaci obalu na přijatelnou úroveň pro vnesení položky do prostorů třídy B a třídy A.

8.48 V případě, že se materiály, zařízení, komponenty a pomocné položky sterilizují v uzavřených obalech nebo kontejnerech, má být balení kvalifikováno z hlediska minimalizace rizika kontaminace částicemi, mikroorganismy, endotoxiny/pyrogeny nebo chemickými látkami a z hlediska kompatibility se zvolenou metodou sterilizace. Proces uzavírání obalů je třeba validovat. Validace má brát v úvahu neporušenost sterilního ochranného bariérového systému, stanovenou maximální dobu před sterilizací a maximální dobu použitelnosti určenou pro sterilizované položky. Před použitím má být zkontrolována neporušenost sterilního ochranného bariérového systému.

8.49 Co se týče materiálů, zařízení, komponent a pomocných položek, které nepřicházejí do přímého ani nepřímého styku s přípravkem a které jsou nezbytné pro aseptické zpracování, avšak nelze je sterilizovat, má být pro ně zaveden účinný a validovaný proces dezinfekce a přenášení. Tyto položky je třeba po vydezinfikování chránit, aby se zabránilo opětovné kontaminaci. Tyto položky jakož i ostatní, které představují potenciální cestu kontaminace, je třeba zahrnout do programu monitorování prostředí.

### **Sterilizace teplem**

8.50 Každý cyklus sterilizace teplem má být zaznamenán elektronicky nebo v listinné podobě, s pomocí zařízení odpovídající správnosti a přesnosti. Řídicí a monitorovací vybavení systému má disponovat pojistkami a/nebo redundancemi umožňujícími detekovat případy, kdy cyklus nevyhoví validovaným požadavkům na parametry cyklu, a takový cyklus přerušit nebo zastavit jako neúspěšný (např. použití duplexních/dvojích sond připojených k nezávislým systémům kontroly a monitorování).

8.51 Poloha teplotních sond používaných pro kontrolu a/nebo zápis má být stanovena během validace a zvolena s ohledem na design systému, aby bylo možno běžné podmínky cyklu správně a reprezentativně zaznamenávat. Validační studie mají být koncipovány tak, aby prokázaly vhodnost umístění kontrolních a zápisových sond systému, a jejich součástí má být ověření funkce a umístění těchto sond s použitím nezávislé monitorovací sondy umístěné během validace na stejném místě.

8.52 Předtím, než se začne měřit doba sterilizace, má celá náplň dosáhnout požadované teploty. U cyklů sterilizace kontrolovaných pomocí referenční sondy umístěné ve sterilizační náplni má být věnována zvláštní pozornost zajištění toho, aby cyklus byl zahájen až tehdy, kdy teplota sondy ve sterilizační náplni dosáhne definovaného teplotního rozmezí.

8.53 Po dokončení vysokoteplotní fáze cyklu sterilizace teplem je třeba uplatnit preventivní opatření bránící kontaminaci sterilizované náplně během chlazení. Veškerá chladicí kapalina nebo plyn přicházející do kontaktu s přípravkem nebo sterilizovaným materiálem mají být sterilizovány.

8.54 V těch případech, kdy je povoleno parametrické propouštění, má být pro validaci životního cyklu přípravku a běžné monitorování výrobního procesu použit robustní systém. Tento systém má být periodicky přezkoumáván. Další pokyny týkající se parametrického propouštění jsou uvedeny v doplňku 17.

## Sterilizace vlhkým teplem

8.55 Pro sterilizaci vlhkým teplem lze použít páru (přímý či nepřímý kontakt), ale rovněž i další systémy, jako jsou systémy s přehřátou vodou (kaskádové či imersní cykly), které lze využít v případě obalů, jež by se v jinak koncipovaných cyklech mohly poškodit (např. obaly typu Blow-Fill-Seal, plastové vaky).

8.56 Položky určené ke sterilizaci, s výjimkou přípravků v uzavřených obalech, mají být suché, zabalené v ochranném bariérovém systému, který umožňuje odstranění vzduchu a prostup páry a brání opětovné kontaminaci po sterilizaci. Všechny vložené položky mají být při vyjmutí ze sterilizátoru suché. Suchý stav náplně je třeba potvrdit vizuální kontrolou v rámci akceptace procesu sterilizace.

8.57 U sterilizačních cyklů porézních vsádek má být proces monitorován pomocí času, teploty a tlaku a tyto hodnoty se mají zaznamenávat. Každou vysterylizovanou položku je třeba při vyjmutí z autoklávu zkontrolovat, zda není poškozená, zda je materiál obalu neporušený a zda nejeví známky vlhkosti. Každou položku, u níž se zjistí, že není způsobilá k příslušnému účelu, je třeba z výrobních prostorů odnést a podrobit šetření.

8.58 U autoklávů, v nichž lze provádět sterilizační cykly s předchozí evakuací vzduchu, má být teplota v odvodu z komory zaznamenávána po celou dobu sterilizace. Lze též použít sondy umístěné ve sterilizačních náplních, je-li to vhodné, nicméně systém řízení má i nadále vycházet z validace náplně. Co se týče systémů sterilizace parou v místě (steam-in-place, SIP), teplota má být zaznamenávána v příslušných místech odvodu kondenzátu po celou dobu trvání sterilizace.

8.59 Validace sterilizačních cyklů porézních vsádek má zahrnovat výpočet doby do dosažení rovnováhy, dobu expozice, korelaci tlaku a teploty a rozmezí minimální/maximální teploty během expozice. Součástí validace sterilizačních cyklů kapalných vsádek má být teplota, čas a/nebo  $F_0$ . Pro kritické parametry zpracování mají být stanoveny limity (včetně vhodné tolerance) a parametry je třeba potvrdit v rámci validace sterilizace a akceptačních kritérií běžného cyklu.

8.60 Zkoušky netěsností sterilizátoru mají být prováděny periodicky (obvykle jednou za týden), když je součástí cyklu vakuová fáze nebo se systém vrátí po ukončení sterilizace na tlak nižší, než je tlak v prostředí obklopujícím sterilizátor.

8.61 Je třeba zajistit odpovídající odtah vzduchu před sterilizací a během sterilizace, pokud je součástí procesu sterilizace propláchnutí vzduchem (např. porézní autoklávové náplně, lyofilizační komory). U autoklávů má toto zahrnout testovací cyklus odtahu vzduchu (za normálních okolností prováděný každodenně) nebo použití systému detekce vzduchu. Náplně určené ke sterilizaci mají být uspořádány tak, aby byl podpořen účinný odtah vzduchu a volný odtok, aby se zabránilo hromadění kondenzátu.

8.62 Deformaci a poškození nepevných obalů, které se terminálně sterilizují, jako např. obaly vytvořené technologií Blow-Fill-Seal nebo Form-Fill-Seal, je třeba zabránit vhodným návrhem a kontrolou cyklu (např. nastavením správného tlaku, rychlosti zahřívání a chlazení a definovaných sterilizačních náplní).

8.63 Pokud se pro sterilizaci používají systémy SIP (např. pro pevně instalované potrubí, nádoby a lyofilizační komory), má být systém vhodně navržen a patřičně validován, aby se zajistilo, že požadovaným způsobem budou ošetřeny všechny součásti systému. Při běžném použití mají být v odpovídajících místech systému monitorovány teplota, tlak a čas, aby se zajistila účinná a opakovatelná sterilizace všech ploch. U



těchto míst je třeba při úvodní a pravidelné validaci prokázat, že představují místa, která se zahřívají nejpomaleji, a že s takovými místy korelují. Po sterilizaci systému parou v místě (SIP) má systém zůstat celistvý, a pokud je to nutné z provozního hlediska, má být zachován přetlak nebo má být systém vybaven sterilizačním odvodušňovacím ventilem před použitím.

8.64 V cyklech s tekutými náplněmi, kde se jako přenosové médium tepla používá přehřátá voda, má zahřátá voda nepřetržitě zasahovat všechny požadované kontaktní body. Úvodní kvalifikační studie mají zahrnout mapování teploty v celé sterilizační náplni. Zařízení má být pravidelně kontrolováno, aby se zajistilo, že trysky (přivádějící vodu) nejsou ucpány a že odtok není ucpán odpadem.

8.65 Validace sterilizace tekutých náplní v autoklávu s přehřátou vodou má zahrnovat mapování teploty v celé sterilizační náplni a studie prostupnosti tepla a reprodukovatelnosti. Všechny části sterilizační náplně se mají zahřívát jednotně a dosáhnout požadované teploty po určenou dobu. Sondy pro běžné monitorování teploty mají korelovat s nejhorsšími místy identifikovanými v procesu kvalifikace.

### **Sterilizace suchým teplem**

8.66 Při sterilizaci suchým teplem se využívá vysokých teplot vzduchu nebo plynu pro sterilizaci přípravku nebo předmětu. Sterilizace suchým teplem se využívá zejména při tepelném odstraňování obtížně odstranitelných, teplu odolných kontaminantů, jako jsou endotoxiny/pyrogeny, a často se využívá při přípravě komponent pro aseptické plnění. Kombinace času a teploty, jíž jsou přípravky, komponenty nebo zařízení vystaveny, mají ve výsledku vést k odpovídající a opakovatelné hladině letality a/nebo inaktivace/eliminace endotoxinu/pyrogenu, pokud se běžně používá v určeném rozmezí hodnot. Proces může probíhat ve sterilizační komoře (peci) nebo v průběžném tunelu, např. u sterilizace a depyrogenizace skleněných obalů.

8.67 Tunely pro depyrogenizaci/sterilizaci suchým teplem mají být nakonfigurovány tak, aby se zajistilo, že proudění vzduchu ochrání neporušenost a výkonnost sterilizační zóny třídy A zachováním patřičných rozdílů v tlaku a proudění vzduchu v celém tunelu. Mají se posoudit profily rozdílů tlaku vzduchu. Dopad veškerých změn v proudění vzduchu má být posouzen z hlediska zachování profilu zahřívání. Veškerý vzduch přiváděný do tunelu má procházet minimálně HEPA filtrem a má být prováděno pravidelné testování (alespoň dvakrát ročně) prokazující neporušenost vzduchového filtru. Veškeré součásti tunelu, které přicházejí do kontaktu se sterilizovanými komponentami, mají být patřičně vysterilizovány nebo vydezinfikovány. Kritické parametry procesu, jež mají být zvažovány během validace a/nebo běžného zpracování, zahrnují mimo jiné následující:

- i. Rychlost pásu nebo doba setrvání ve sterilizační zóně.
- ii. Teplota – minimální a maximální teplota.
- iii. Prostupnost tepla materiálem/předmětem.
- iv. Distribuce/homogenita tepla.
- v. Proudění vzduchu daná profily rozdílů v tlaku vzduchu v korelaci se studii distribuce a prostupnosti tepla.

8.68 Pokud se jako součást procesu depyrogenizace jakékoliv komponenty nebo zařízení/materiálu přicházejícího do kontaktu s přípravkem používá tepelný proces, mají být provedeny validační studie, aby se prokázalo, že proces zajišťuje vhodnou hodnotu  $F_h$  a výsledkem je snížení koncentrace endotoxinů minimálně o 3  $\log_{10}$ . Je-li toto splněno, neuplatňují se v těchto případech žádné další požadavky na prokázání sterilizace.

8.69 Během validace se mají použít obaly s přidaným endotoxinem, s nimiž je třeba manipulovat s opatrností a zajistit jejich úplnou bilanci. Obaly mají být reprezentativní z hlediska materiálů, které se běžně zpracovávají (co se týče složení obalového materiálu, poréznosti, rozměrů, jmenovitého objemu). Má být prokázána kvantifikace endotoxinu a výtěžnost.

8.70 Komorové sterilizátory na suché teplo se obvykle používají pro sterilizaci nebo depyrogenizaci komponent primárního obalu, výchozích surovin nebo léčivých látek; lze je však použít i pro jiné procesy. Po celou dobu sterilizace a po stanovenou maximální dobu po sterilizaci v nich má být zachován přetlak vůči čistým prostorům nižší třídy, pokud není zachována neporušenost obalu. Veškerý vzduch přiváděný do komory má procházet HEPA filtrem. Kritické parametry procesu, jež mají být zváženy během kvalifikace a/nebo běžného zpracování, mají zahrnovat mimo jiné následující parametry:

- i. Teplota.
- ii. Doba/čas expozice.
- iii. Tlak v komoře (pro zachování přetlaku).
- iv. Rychlost proudění vzduchu.
- v. Jakost vzduchu v komoře.
- vi. Prostupnost tepla materiálem/předmětem (místa, která se zahřívají pomalu).
- vii. Rozložení/homogenita tepla.
- viii. Definovaná sterilizační náplň a rozložení předmětů určených ke sterilizaci/depyrogenizaci, včetně minimální a maximální náplně.

### **Sterilizace zářením**

8.71 Sterilizace zářením se používá především pro sterilizaci tepelně citlivých materiálů a přípravků. Ultrafialové záření není přijatelnou metodou sterilizace. Pokyny týkající se sterilizace ionizujícím zářením jsou uvedeny v Doplňku 12.

8.72 Postupy validace mají zajistit, že bude posouzen vliv rozdílů v hodnotách hustoty přípravku a obalů.

### **Sterilizace ethylenoxidem**

8.73 Tato metoda se má používat pouze tehdy, není-li proveditelná žádná jiná metoda. V průběhu procesu validace je třeba prokázat, že nedochází k žádnému škodlivému vlivu na přípravek a že podmínky a čas určený

k odplynění vedou k redukci veškerého reziduálního plynného ethylenoxidu (EO) a jeho reakčních produktů na stanovené přípustné limity daného přípravku nebo materiálu.

8.74 Zásadně důležitý je přímý kontakt mezi plynem a mikroorganismy; mají být přijata opatření, která zabrání přítomnosti organismů, u nichž je pravděpodobné, že by mohly být uzavřeny v materiálu, jako např. krystaly nebo vysušený protein. Povaha, porozita a množství obalového materiálu mohou proces významně ovlivnit.

8.75 Předtím, než budou materiály vystaveny působení plynu, mají být uvedeny do rovnovážného stavu s vlhkostí a teplotou vyžadovanou pro daný proces. Tam, kde se pro dosažení žádoucího stavu sterilizační náplně pro sterilizaci používá pára, má být odpovídající jakosti. Doba k tomu potřebná musí být vyvážena vzhledem k opačné potřebě minimalizovat dobu před sterilizací.

8.76 Každý cyklus sterilizace má být monitorován pomocí vhodných BI, s použitím vhodného počtu testovacích jednotek rozložených v celé sterilizační náplni v určených místech, u nichž bylo během validace prokázáno, že jsou místy nejhorších případů.

8.77 Kritické parametry procesu, které mohou být zvažovány v rámci validace procesu sterilizace a běžného monitorování, zahrnují mimo jiné následující:

- i. Koncentrace plynného EO.
- ii. Tlak.
- iii. Množství použitého plynného EO.
- iv. Relativní vlhkost.
- v. Teplota.
- vi. Doba expozice.

8.78 Po sterilizaci se má sterilizační náplň odvětrat, aby se umožnila desorpce plynného EO a/nebo jeho reakčních produktů ze zabaleného přípravku na předem stanovenou hladinu. Odvětrání může probíhat v komoře sterilizátoru a/nebo v samostatné odvětrávací komoře nebo místnosti. Fáze odvětrání má být validována v rámci validace celého procesu sterilizace EO.

#### **Sterilizace filtrací u přípravků, které nelze sterilizovat v konečném obalu**

8.79 Jestliže přípravek nelze sterilizovat v konečném obalu, mají být roztoky nebo kapaliny sterilizovány filtrací přes sterilní sterilizující filtr (s jmenovitou velikostí pórů maximálně 0,22  $\mu\text{m}$ , jenž byl řádně validován pro účely zajištění sterilního filtrátu) a následně asepticky plněny do předem sterilizovaných obalů. Volba používaného filtru má zajistit jeho kompatibilitu s přípravkem a soulad s podmínkami registrace (viz odstavec 8.135).

8.80 Aby se zajistila nízká a kontrolovaná biologická zátěž kapaliny před průchodem závěrečným sterilizačním filtrem, lze na více místech výrobního procesu použít vhodné předfiltry snižující biologickou

zátěž a/nebo filtry standardizované pro účely sterilizace. Vzhledem k možným dodatečným rizikům procesu sterilní filtrace oproti jiným postupům sterilizace má být v rámci celkové CCS zváženo použití další filtrace přes sterilní sterilizující filtr, a to co nejbližší k bodu plnění.

8.81 Výběr komponent filtračního systému a jejich vzájemné propojení a uspořádání ve filtračním systému, včetně předfiltrů, mají vycházet z kritických atributů jakosti přípravku a mají být odůvodněny a zdokumentovány. Systém filtrace má minimalizovat tvorbu vláken a částic, nemá být příčinou nepřijatelných hladin nečistot ani k nim přispívat, ani nemá vykazovat takové vlastnosti, které jinak mění jakost a účinnost přípravku. Podobně je třeba, aby také vlastnosti filtru byly kompatibilní s danou kapalinou a nebyly nepříznivě ovlivňovány přípravkem, který má být filtrován. Má se vyhodnotit adsorpce složek přípravku a extrakce/vyluhování komponent filtru (viz odstavec 8.135).

8.82 Filtrační systém má být navržen tak, aby:

- i. Umožňoval provoz splňující validované procesní parametry.
- ii. Zachovával sterilitu filtrátu.
- iii. Minimalizoval počet potřebných aseptických spojení mezi závěrečným sterilizujícím filtrem a závěrečným plněním přípravku.
- iv. Umožňoval provádění všech potřebných postupů čištění.
- v. Umožňoval provádění postupů sterilizace, včetně sterilizace v místě.
- vi. Umožňoval testování integrity závěrečného sterilizujícího filtru s velikostí pórů 0,22  $\mu\text{m}$  na místě, přednostně jako uzavřeného systému, a to podle potřeby jak před filtrací, tak po filtraci. Metody testování integrity na místě je třeba volit tak, aby se zabránilo jakémukoliv nepříznivému dopadu na jakost přípravku.

8.83 Sterilní filtrace kapalin má být validována podle příslušných lékopisných požadavků. Validaci lze seskupit podle různých sil nebo variant přípravku; má však být prováděna za podmínek nejhoršího případu. Odůvodnění daného seskupení má být zdůvodněno a zdokumentováno.

8.84 Kdykoliv je to možné, má se při validaci filtru použít přípravek, který má být filtrován, pro účely testování sterilizujícího filtru na záchyt bakterií. V případě, že se přípravek, který se má filtrovat, k použití při testování záchytu bakterií nehodí, je třeba odůvodnit použití vhodného náhradního přípravku v tomto testování. Má se odůvodnit i organismus používaný jako challenge v testu záchytu bakterií.

8.85 Parametry filtrace, které mají být zohledněny a stanoveny během validace, mají zahrnovat mimo jiné následující:

- i. Zvlhčující tekutina používaná pro testování integrity filtru:
  - Má se zohlednit doporučení výrobce filtru nebo tekutina, která má být filtrována. Mají být stanoveny odpovídající specifikace hodnot testu integrity.

- Pokud se systém proplachuje nebo se integrita testuje in-situ pomocí jiné tekutiny, než je přípravek, mají být přijata vhodná opatření, aby se zabránilo veškerým škodlivým vlivům na jakost přípravku.

ii. Podmínky procesu filtrace, včetně následujících:

- Stanovená maximální doba při předfiltraci tekutiny a vliv na biologickou zátěž.
- Kondicionování filtru, je-li to nezbytné, pomocí tekutiny.
- Maximální čas filtrace/celkový čas, kdy je filtr v kontaktu s tekutinou.
- Maximální provozní tlak.
- Průtok.
- Maximální objem filtrace.
- Teplota.
- Doba potřebná k přefiltrování známého objemu nerozplněného roztoku a rozdíly v tlaku před a za filtrem, jež se mají použít.

8.86 Mají být zavedeny pravidelné kontroly procesu, aby se zajistil soulad s validovanými parametry filtrace. Výsledky kritických parametrů procesu mají být zahrnuty do záznamů o šarži, mimo jiné včetně minimální doby potřebné k přefiltrování známého objemu nerozplněného roztoku a rozdílu v tlaku před a za filtrem. Veškeré významné odchylky od kritických parametrů během výroby mají být zdokumentovány a prošetřeny.

8.87 Integrita sterilizované filtrační sestavy má být ověřena testem integrity filtru před použitím (PUPSIT, pre-use post sterilisation integrity test), aby se zkontrolovalo, zda nedošlo k poškození nebo ztrátě integrity způsobené přípravou filtru před použitím. Sterilizující filtr, který byl použit pro sterilizaci tekutiny, má být vystaven nedestruktivní zkoušce integrity po použití před vyjmutím filtru z pouzdra. Proces testování integrity je třeba validovat a výsledky zkoušky mají korelovat s kapacitou záchytu mikroorganismů filtrem stanovenou během validace. Mezi příklady zkoušek, které se používají, patří měření tlaku, při němž filtr začne propouštět bublinky plynu (bubble point test), metoda difúzního toku, průnik vody nebo test poklesu tlaku (pressure hold test). Uznává se, že provedení testu PUPSIT nemusí být vždy po sterilizaci možné z důvodu omezení procesu (např. filtrace velmi malých objemů roztoku). V takovýchto případech lze uplatnit jiný přístup za předpokladu, že proběhlo důkladné posouzení rizik a souladu je dosaženo zavedením patřičných kontrol ke snížení jakéhokoliv rizika neintegrálního filtračního systému. Aspekty, které mají při takovém posuzování rizik být zváženy, mají mimo jiné zahrnovat následující:

- i. Hluboká znalost a kontrola procesu sterilizace filtrací, aby se zajistilo, že možnost poškození filtru bude minimalizována.
- ii. Hluboká znalost a kontrola dodavatelského řetězce, jež zahrne:
  - Smluvní sterilizační zařízení
  - Definované přepravní mechanismy
  - Balení sterilizovaného filtru, aby se zabránilo poškození filtru během přepravy a uchování.
- iii. Hluboké znalosti zahrnující např.:

- Konkrétní typ přípravku, včetně zátěže představované částicemi a případného rizika vlivu na hodnoty integrity filtru, jako je možnost změny hodnot testování integrity, a tedy zabránění detekci nevyhovujícího filtru během testu integrity filtru po použití.
- Kroky předfiltrace a zpracování před závěrečným sterilizujícím filtrem, jež by odstranily zátěž představovanou částicemi a vyčistily přípravek před sterilní filtrací.

8.88 Integrita kritických sterilních plynových a odvzdušňovacích filtrů (které přímo souvisejí se sterilitou přípravku) má být ověřena testováním po použití, přičemž daný filtr zůstává uložen ve filtrační sestavě nebo pouzdru.

8.89 Integrita nekritických plynových nebo odvzdušňovacích filtrů má být potvrzována a zaznamenávána ve vhodných intervalech. Tam, kde plynové filtry zůstávají na místě po delší dobu, je třeba uskutečnit testování integrity při instalaci a před výměnou. Maximální délka používání má být stanovena a monitorována na základě rizika (např. se zohledněním maximálního přípustného počtu použití a ošetření teplem/sterilizačních cyklů, jak přichází v úvahu).

8.90 V případě filtrace plynů je třeba zabránit nežádoucímu zvlhčení nebo smočení filtru nebo filtračního zařízení.

8.91 Pokud byl proces sterilizace filtrací validován jako systém tvořený několika filtry nutnými pro dosažení sterility dané tekutiny, považuje se se takový filtrační systém za jednu sterilizační jednotku a veškeré filtry tvořící součást tohoto systému mají uspokojivě projít testováním integrity po použití.

8.92 V redundantním filtračním systému (kde je jako záložní přítomen druhý redundantní sterilizující filtr, ale proces sterilizace je validován jako vyžadující pouze jeden filtr), má být prováděno testování integrity po použití primárního sterilizujícího filtru, a pokud se prokáže jeho integrita, test integrity po použití redundantního (záložního) filtru se nepožaduje. Nicméně v případě neúspěšného testu integrity po použití primárního filtru je třeba uskutečnit test integrity po použití sekundárního (redundantního) filtru, a to společně s prošetřením a posouzením rizik, aby bylo možno určit důvod selhání testu primárního filtru.

8.93 Vzorky pro stanovení biologické zátěže se odebírají z nerozplněného přípravku a těsně před závěrečnou sterilní filtrací. V případě, že se používá sestava s redundantní filtrací, má být vzorek odebírán před prvním filtrem. Systémy odebírání vzorků mají být navrženy tak, aby se nestaly zdrojem kontaminace.

8.94 Sterilizující filtry na kapaliny mají být zlikvidovány po zpracování jedné šarže, přičemž jeden filtr nelze nepřetržitě používat déle než jeden pracovní den, není-li takové použití validováno.

8.95 V případě, že je v CCS řádně odůvodněna a zvalidována kampaňová výroba přípravku, má uživatel filtru:

- i. Posoudit a zdokumentovat rizika související s délkou používání filtru pro účely procesu sterilní filtrace příslušné tekutiny.
- ii. Provést a zdokumentovat účinné studie validace a kvalifikace dokládající, že délka používání filtru pro příslušný proces sterilní filtrace a pro příslušnou tekutinu nesnižuje výkonnost konečného sterilizujícího filtru ani jakost filtrátu.

- iii. Zdokumentovat maximální validovanou dobu používání filtru a zavést kontroly zajišťující, že filtry se nepoužívají déle, než je validovaná maximální doba. O těchto kontrolách se vedou záznamy.
- iv. Zavést kontroly zajišťující, že filtry kontaminované zbytky tekutin nebo čisticích prostředků či považované za jakkoliv jinak defektní budou vyřazeny z provozu.

### **Form-Fill-Seal (FFS)**

8.96 Podmínky vztahující se na přístrojové vybavení FFS používané pro terminálně sterilizované přípravky mají být v souladu s požadavky na prostředí uvedenými v odstavcích 8.3 a 8.4 tohoto doplňku. Podmínky vztahující se na přístrojové vybavení FFS používané v aseptické výrobě mají být v souladu s požadavky na prostředí uvedenými v odstavci 8.10 tohoto doplňku.

8.97 Kontaminace balicích fólií používaných v procesu FFS má být minimalizována pomocí vhodných kontrol během zhotovení komponent, jejich dodání a manipulace s nimi. Vzhledem ke kritické úloze balicích fólií je třeba zavést postupy zajišťující, že dodávané fólie splňují stanovené specifikace a jsou odpovídající jakosti, včetně tloušťky a síly materiálu, kontaminace mikroorganismy a částicemi, neporušenosti a potisku, jak připadá v úvahu. Četnost vzorkování, biologická zátěž a případně hladiny endotoxinů/pyrogenů u obalových fólií a souvisejících komponent mají být definovány a kontrolovány v rámci PQS a zohledněny v CCS.

8.98 Zvláštní pozornost má být věnována pochopení a posouzení funkce zařízení, včetně procesů nastavení, plnění, uzavírání a řezání, tak, aby byly patřičně pochopeny, validovány, kontrolovány a monitorovány kritické parametry procesu.

8.99 Veškeré plyny přicházející do kontaktu s přípravkem, např. plyny používané pro nafouknutí obalu nebo používané jako překryv přípravku, mají být řádně přefiltrovány, a to co nejlíže místu jejich použití. Jakost používaných plynů a účinnost systémů filtrace plynů mají být pravidelně ověřovány v souladu s odstavci 6.18 a 6.19.

8.100 Kontroly určené během kvalifikace FFS mají být v souladu s CCS. Aspekty, které je třeba zohlednit, zahrnují mimo jiné následující:

- i. Určení hranic kritické zóny.
- ii. Kontrola a monitorování prostředí, jak přístroje, tak pozadí, v němž je přístroj umístěn.
- iii. Požadavky na oděv pracovníků.
- iv. Testování integrity linek plnění přípravku a filtračních systémů (jak přichází v úvahu).
- v. Doba trvání šarže nebo plnicí kampaně.
- vi. Kontrola obalových fólií, včetně veškerých požadavků vztahujících se na dekontaminaci nebo sterilizaci fólie.
- vii. Čištění a sterilizace zařízení v místě (CIP a SIP).

viii. Provoz zařízení, nastavení a řízení výstražných signálů (jak přichází v úvahu).

8.101 Kritické parametry procesu pro FFS mají být stanoveny v průběhu kvalifikace zařízení a mají mimo jiné zahrnovat následující:

- i. Nastavení jednotných rozměrů a ořezů obalů v souladu s validovanými parametry.
- ii. Nastavení, zachovávání a monitorování validovaných formujících teplot (včetně přehřátí a chlazení), formujících časů a tlaků, jak přichází v úvahu.
- iii. Nastavení, zachovávání a monitorování validovaných teplot zatavení, homogenitu teploty zatavení v celém uzávěru, doby a tlaky zatavení, jak přichází v úvahu.
- iv. Teplota prostředí a přípravku.
- v. Testování síly a homogenity zatavení obalu u dané šarže.
- vi. Nastavení správných objemů, rychlostí a homogenity plnění.
- vii. Nastavení veškerého dodatečného tisku (kódování šarže) a ražby zajišťující, že nedojde k ohrožení celistvosti jednotky.
- viii. Metody a parametry testování integrity naplněných obalů (viz odstavec 8.22).

8.102 Při výrobě se použijí vhodné postupy ověřování, monitorování a zaznamenávání kritických parametrů procesu FFS a provozu zařízení.

8.103 Operační postupy mají popisovat, jakým způsobem se detekují problémy při formování a zatavování a jak se napravují. Zamítnuté jednotky nebo problémy při zatavení mají být zaznamenány a prošetřeny.

8.104 V závislosti na riziku mají být zavedeny vhodné postupy údržby a mají zahrnovat plány údržby a kontrol nástrojů kritických pro účinnost zatavení obalové jednotky. Veškeré zjištěné problémy, které poukazují na možnou závadu v jakosti přípravku, mají být zdokumentovány a prošetřeny.

### **Blow-Fill-Seal**

8.105 Zařízení Blow-Fill-Seal používané pro výrobu přípravků, které jsou terminálně sterilizovány, má být instalováno minimálně v prostředí třídy čistoty D. Podmínky v místě plnění mají splňovat požadavky na prostředí stanovené v odstavcích 8.3 a 8.4.

8.106 BFS používané pro aseptické zpracování:

- i. U shuttle-type zařízení pro aseptické plnění je výlisek otevřený do prostředí, a tedy prostory, kde dochází k extruzi, vyfukování a zatavování, mají v kritických zónách odpovídat podmínkám třídy čistoty A. Prostředí plnění má být navrženo a udržováno tak, aby splňovalo podmínky třídy A pro limity životaschopných a celkových částic ve stavu za klidu i za provozu.



- ii. U rotačního zařízení pro aseptické plnění je výlisek obecně uzavřený vůči prostředí, jakmile je vytvarován; prostředí plnění do výlisku má být navrženo a udržováno tak, aby splňovalo podmínky třídy A pro limity životaschopných a celkových částic ve stavu za klidu i za provozu.
- iii. Zařízení má být instalováno minimálně v prostředí třídy čistoty C, za předpokladu, že se použije oděv určený pro třídu A/B. Mikrobiologické monitorování operátorů oblečených v oděvech určených pro třídu A/B v prostorech třídy C má být prováděno v souladu s principy řízení rizik, přičemž použité limity a četnosti monitorování mají zohlednit činnosti prováděné těmito operátory.

8.107 Vzhledem k tvorbě částic z extruze polymerů a řezání během operací a omezující velikosti plnicí zóny zařízení BFS se neočekává monitorování celkového počtu částic v zařízení BFS za provozu. Mají však být k dispozici údaje prokazující, že design zařízení zajišťuje, že kritické zóny prostředí, kde probíhá proces plnění, by za provozu vyhověly podmínkám třídy A.

8.108 Monitorování procesů BFS z hlediska přítomnosti životaschopných částic v prostředí má být založeno na rizicích a navrženo v souladu s částí 9 tohoto doplňku. Monitorování přítomnosti životaschopných částic za provozu má být prováděno po celou dobu trvání kritického zpracování, a to včetně sestavení zařízení. U BFS zařízení rotačního typu se má za to, že monitorování kritické plnicí zóny nemusí být proveditelné.

8.109 Program monitorování a kontroly prostředí má zohledňovat pohyblivé části a komplexní dráhy proudění vzduchu vytvářené procesem BFS jakož i efekt vysokých tepelných výstupů procesu, (např. s použitím studií vizualizace proudění vzduchu a/nebo jiných ekvivalentních studií). Programy monitorování prostředí mají rovněž brát v úvahu takové faktory, jako je konfigurace vzduchového filtru, integrita vzduchového filtru, integrita chladicích systémů (viz odstavec 6.21), design zařízení a jeho kvalifikace.

8.110 Vzduch nebo jiné plyny, které mohou přicházet do kontaktu s kritickými povrchy obalu během extruze, formování nebo zatavování vytvarovaného obalu, mají projít patřičnou filtrací. Jakost používaného plynu a účinnost systémů filtrace plynů mají být pravidelně ověřovány v souladu s odstavci 6.18 a 6.19.

8.111 Kontaminaci polymerového granulátu částicemi a mikroorganismy má být zabráněno vhodným designem, kontrolou a údržbou systémů uchovávání, vzorkování a distribuce polymerového granulátu.

8.112 Schopnost systému extruze zajišťovat odpovídající sterilitu vytvarovaného obalu má být pochopena a zvalidována. Četnost vzorkování, biologická zátěž a případně hladiny endotoxinů/pyrogenů surového polymeru mají být stanoveny a kontrolovány v rámci PQS a zohledněny v CCS.

8.113 Zásahy vyžadující přerušení plnění a/nebo extruze, tvarování a zatavování a v případě potřeby opakovaná sterilizace plnicího zařízení mají být jasně definovány a popsány v postupu plnění a zahrnuty do APS tak, jak je relevantní (viz odstavce 9.34, 9.35 a 9.36).

8.114 Kontroly identifikované během kvalifikace BFS mají být zharmonizovány s CCS daného pracoviště. Aspekty, které je třeba zvážit, zahrnují mimo jiné následující:

- i. Určení hranic kritické zóny.

- ii. Kontrola a monitorování prostředí, jak přístroje, tak pozadí, v němž je přístroj umístěn.
- iii. Požadavky na oděv pracovníků.
- iv. Testování integrity linek plnění přípravku a filtračních systémů (jak přichází v úvahu).
- v. Doba trvání šarže nebo plnicí kampaně.
- vi. Kontrola polymerového granulátu, včetně systémů distribuce a kritických teplot extruze.
- vii. Nutné čištění a sterilizace zařízení v místě (CIP a SIP).
- viii. Provoz zařízení, nastavení a řízení výstražných signálů (jak přichází v úvahu).

8.115 Kritické parametry procesu pro BFS mají být stanoveny v průběhu kvalifikace zařízení a mají mimo jiné zahrnovat následující:

- i. Čištění a sterilizace v místě (CIP a SIP) produktovodů a plnicích jehel (trnů).
- ii. Nastavení, udržování a monitorování parametrů extruze, včetně teploty, rychlosti a nastavení hrdla extruderu na tloušťku výlisků.
- iii. Nastavení, udržování a monitorování teploty formy, včetně rychlosti chlazení, je-li nezbytná pro stabilitu přípravku.
- iv. Příprava a sterilizace pomocných komponent přidávaných k vytvarované jednotce, např. víčka lahvíček.
- v. Kontrola prostředí, čištění, sterilizace a monitorování kritických prostorů extruze, transportu a plnění, jak přichází v úvahu.
- vi. Testování tloušťky stěny obalu dané šarže v kritických místech obalu.
- vii. Nastavení správných objemů, rychlostí a homogenity plnění.
- viii. Nastavení veškerého dodatečného tisku (kódování šarže) a ražby zajišťující, že nedojde k ohrožení integrity ani jakosti jednotky.
- ix. Metody a parametry testování integrity 100 % všech naplněných obalů (viz odstavec 8.22).
- x. Nastavení řezaček nebo děrovaček používaných pro odstranění odpadního plastu z okolí naplněných jednotek (odstranění přetoků).

8.116 Při výrobě se mají používat vhodné postupy ověřování, monitorování a zaznamenávání kritických parametrů procesu BFS a provozu zařízení.

8.117 Operační postupy mají popisovat, jakým způsobem se detekují problémy při vyfukování, formování a zatavování a jak se napravují. Zamítnuté jednotky nebo problémy při zatavení mají být zaznamenány a prošetřeny.

8.118 Tam, kde proces BFS zahrnuje přidávání komponent k vytvarovaným obalům (např. přidání víček k lahvím LVP), mají být tyto komponenty patřičně dekontaminovány a do procesu přidány pomocí čistého, kontrolovaného procesu.

- i. U aseptických procesů se má přidávání komponent provádět v podmínkách třídy čistoty A, aby se zajistila sterilita kritických povrchů, s použitím předem sterilizovaných komponent.
- ii. U terminálně sterilizovaných přípravků má validace procesů terminální sterilizace zajistit sterilitu všech kritických cest přípravku mezi komponentou a vytvarovaným obalem, včetně prostorů, které se během sterilizace nesmáčí.
- iii. Mají být zavedeny a zvalidovány postupy testování, aby se zajistilo účinné zatavení komponent a vytvarovaných obalů.

8.119 Mají být zavedeny vhodné postupy údržby založené na rizicích a mají zahrnovat plány údržby a kontrol položek kritických pro zatavení, neporušenost a sterilitu obalové jednotky.

8.120 Formy používané pro vytvarování obalů se považují za kritické vybavení a jakékoliv změny nebo modifikace forem mají být předmětem posouzení neporušenosti obalu konečného přípravku; v případě potřeby, která z posouzení vyplývá, je třeba provést validaci. Veškeré zjištěné problémy, jež poukazují na potenciální ohrožení jakosti přípravku, mají být zdokumentovány a prošetřeny.

## **Lyofilizace**

8.121 Lyofilizace je kritický procesní krok a veškeré činnosti, které mohou ovlivnit sterilitu přípravku nebo materiálu, je třeba považovat za rozšíření aseptického zpracování sterilizovaného přípravku. Zařízení pro lyofilizaci a postupy lyofilizace mají být navrženy tak, aby se zajistilo, že sterilita přípravku nebo materiálu zůstane během lyofilizace zachována tím, že se zabrání kontaminaci mikroorganismy a částicemi mezi plněním přípravků k lyofilizaci a dokončením procesu lyofilizace. CCS daného pracoviště má stanovit všechna kontrolní opatření, která je nutno zavést.

8.122 Sterilizace lyofilizátoru a souvisejícího vybavení (jako jsou podnosy, opěrné kroužky pro injekční lahvičky) se má validovat a stanovená maximální doba mezi sterilizačním cyklem a použitím se má vystavit patřičnému zátěžovému testu během APS (viz odstavec 9.33). Lyofilizátory mají být sterilizovány pravidelně, a to s ohledem na design systému. Opakovaná sterilizace se má provádět po údržbě nebo vyčištění. Sterilizované lyofilizátory a související vybavení se mají po vysterilizování chránit před kontaminací.

8.123 Lyofilizátory a související prostory přenosu a vkládání/vykládání přípravku mají být navrženy tak, aby se v maximální možné míře minimalizovaly zásahy operátorů. Četnost sterilizace lyofilizátoru má být stanovena s ohledem na jeho design a rizika související s kontaminací systému během použití. Lyofilizátory, do nichž se sterilizační náplně vkládají nebo z nich vykládají ručně bez ochrany bariérovou technologií, mají být sterilizovány před každým naplněním. U lyofilizátorů, do/z nichž se sterilizační náplň vkládá/vykládá

automatickými systémy nebo které jsou chráněny uzavřenými bariérovými systémy, má být četnost sterilizace odůvodněna a zdokumentována v rámci CCS.

8.124 Po sterilizaci a v průběhu lyofilizace je třeba zachovat integritu lyofilizátoru. Filtr používaný k zajištění integrity lyofilizátoru má být sterilizován před každým použitím systému a výsledky testování jeho integrity mají být součástí certifikace/propouštění šarže. Četnost testování komory z hlediska zachování vakua/nepropustnosti se má zdokumentovat, přičemž má být stanovena maximální přípustná hodnota průniku vzduchu do lyofilizátoru, kterou je nutno zkontrolovat na začátku každého cyklu.

8.125 Lyofilizační podnosy mají být pravidelně kontrolovány, aby se zajistilo, že nejsou deformovány ani poškozeny.

8.126 Aspekty, které je třeba zvážit v koncepci vkládání sterilizační náplně (případně vykládání, pokud je lyofilizovaný materiál dosud neuzavřen a exponován), zahrnují mimo jiné následující:

- i. Uspořádání lyofilizační náplně uvnitř lyofilizátoru má být specifikováno a zdokumentováno.
- ii. Transfer částečně uzavřených obalů do lyofilizátoru má vždy probíhat za podmínek třídy čistoty A a takovým způsobem, aby se minimalizovaly přímé zásahy operátorů. Takové technologie, jako jsou dopravníkové systémy nebo přenosové transferové systémy (např. transferové vozíky s čistým vzduchem, přenosné pracovní stanice s jednosměrným prouděním vzduchu) jsou vhodné pro zajištění toho, že bude zachována čistota systému použitého pro přenesení částečně uzavřených obalů. Případně, má-li to oporu ve validaci, lze pro ochranu částečně uzavřených injekčních lahviček použít podnosy uzavřené ve třídě A a neotevřené po dobu přenosu, kdy se nacházejí ve třídě B (např. řádně uzavřené boxy).
- iii. Převážné prostředky a ventilace zóny vkládání nemají mít nepříznivý vliv na proudění vzduchu.
- iv. Neuzavřené obaly (jako např. částečně zazátkované lahvičky) mají být uchovávány za podmínek třídy A a odděleny od operátorů technologií fyzické bariéry nebo pomocí jakýchkoliv jiných vhodných opatření.
- v. Tam, kde se usazení zátek nedokončí před otevřením komory lyofilizátoru, má přípravek vyjmutý z lyofilizátoru zůstat v podmínkách třídy A během veškeré následné manipulace.
- vi. Nástroje používané při vkládání do lyofilizátoru a vykládání z lyofilizátoru (např. podnosy, vaky, umístovací prostředky, pinzety) mají být sterilní.

### **Uzavřené systémy**

8.127 Použití uzavřených systémů může snížit riziko mikrobiální, částicové a chemické kontaminace z okolního prostředí. Uzavřené systémy mají vždy být navrženy tak, aby snižovaly potřebu manuální manipulace a související rizika.

8.128 Je zcela zásadní zajistit sterilitu všech povrchů uzavřených systémů používaných pro aseptické zpracování, které přicházejí do kontaktu s přípravkem. Design a výběr jakéhokoliv uzavřeného systému používaného pro aseptické zpracování má zajistit zachování sterility. Propojení sterilního zařízení (např.

hadiček/potrubí) s cestou sterilního přípravku za konečným sterilizujícím filtrem má být navrženo jako aseptické spojení (např. pomocí vnitřně sterilních spojovacích prvků).

8.129 Mají být zavedena vhodná opatření k zajištění integrity komponent používaných v aseptických spojeních. Prostředky, kterými je toto dosaženo, je třeba stanovit a podchytit v CCS. Jestliže existuje riziko ohrožení sterility přípravku, má být zváženo vhodné testování integrity systému. Posouzení dodavatelů má zahrnovat porovnání dat ve vztahu k potenciálním poruchám, které by mohly vést ke ztrátě sterility systému.

8.130 Prostředí pozadí, v němž jsou uzavřené systémy umístěny, má zohledňovat jejich design a prováděné procesy. Pro účely aseptického zpracování a v případech, kdy existuje riziko potenciálního ohrožení integrity systému, má být systém umístěn do prostorů třídy A. Jestliže lze prokázat, že integrita systému zůstává zachována při každém použití (např. pomocí testování a/nebo monitorování), lze použít prostory nižší třídy čistoty. Jakýkoliv transfer mezi prostory různých tříd má být důkladně posouzen (viz odstavec 4.10). Pokud se uzavřený systém otevře (např. pro účely údržby výrobní linky na výrobu nerozplněného přípravku), je třeba tak učinit v prostorech třídy čistoty odpovídající příslušným materiálům (např. třída C pro procesy terminální sterilizace nebo třída A pro aseptické zpracování), nebo je nutno provést další čištění a dezinfekci (a sterilizaci v případě, že se jedná o aseptické procesy).

### **Systémy na jedno použití (SUS)**

8.131 Systémy SUS jsou ty technologie, které se používají ve výrobě sterilních přípravků jako alternativa k zařízení pro opakované použití. Systém SUS mohou tvořit jednotlivé komponenty nebo může sestávat z několika komponent, jako jsou vaky, filtry, hadičky, spojky, ventily, skladovací lahve a čidla. Systémy na jedno použití mají být navrženy tak, aby snižovaly potřebu manipulace a složitost ručních zásahů.

8.132 Se systémy SUS se pojí specifická rizika, která mají být posouzena v rámci CCS. Mezi tato rizika patří, mimo jiné, následující:

- i. Interakce mezi přípravkem a povrchem přicházejícím do kontaktu s přípravkem (jako např. adsorpce nebo vyluhovatelné nebo extrahovatelné látky).
- ii. Křehká povaha systému ve srovnání s pevnými systémy na opakované použití.
- iii. Zvýšený počet a vyšší složitost manuálních operací (včetně kontroly a manipulace se systémem) a prováděných spojení.
- iv. Složitost sestavení.
- v. Provádění testování integrity před použitím a po použití u sterilizujících filtrů (viz odstavec 8.87).
- vi. Riziko děr a úniků.
- vii. Možnost ohrožení systému v bodě otevření vnějšího obalu.
- viii. Riziko kontaminace částicemi.

8.133 Procesy sterilizace pro systémy SUS mají být validovány a má se prokázat, že nemají žádný nepříznivý dopad na výkonnost systému.

8.134 Posouzení dodavatelů jednorázových systémů, včetně sterilizace, je zásadně významné pro výběr a použití těchto systémů. U sterilních SUS je třeba v rámci kvalifikace dodavatele provádět kontrolu zajištění sterility a při převážce je třeba provést kontrolu důkazu sterilizace každé jednotky.

8.135 Mají se vyhodnotit adsorpce a reaktivita přípravku s povrchy přicházejícími do kontaktu s přípravkem za provozních podmínek.

8.136 Mají být vyhodnoceny profily extrahovatelnosti a vyluhovatelnosti pro SUS a veškeré dopady na jakost přípravku, především v případech, kdy je systém vyroben z materiálů na bázi polymerů. Proveďte se posouzení každé komponenty, aby bylo možno vyhodnotit použitelnost dat z profilu extrahovatelnosti. Pro komponenty, u nichž je vysoké riziko vyluhovatelnosti, včetně těch, které mohou absorbovat zpracovávané materiály, nebo těch, které přicházejí do kontaktu s materiálem na delší dobu, se má zohlednit posouzení studií profilu vyluhovatelných látek, včetně bezpečnostních rizik. Pokud se použijí simulované podmínky zpracování, mají přesně odrážet skutečné podmínky zpracování a být vědecky zdůvodněny.

8.137 SUS má být navržen tak, aby jeho integrita byla zachována po celou dobu zpracování za určených provozních podmínek. Tam, kde komponenty na jedno použití mohou být v průběhu běžného zpracování nebo při přepravě vystaveny extrémnějším podmínkám (např. procesy mražení a rozmrazování), je nutno věnovat pozornost strukturální integritě těchto jednorázových komponent. To má zahrnout ověření, zda vnitřně sterilní spojovací prvky (zatažené tepelně nebo utěsněné mechanicky) si za těchto podmínek zachovávají neporušenost.

8.138 Pro SUS má být stanovena a používána akceptační kritéria odpovídající rizikům nebo kritičnosti přípravků a procesů. Při převážce je třeba zkontrolovat jednotlivé díly SUS, aby se zajistilo, že byly vyrobeny, dodány a doručeny v souladu se schválenými specifikacemi. Před použitím se má uskutečnit optická kontrola vnějšího obalu (např. vzhled vnější krabice, sáčků s přípravkem), tisku na štítcích a kontrola přiložených dokumentů (např. osvědčení o shodě a průkaz sterilizace) a jejich provedení se zdokumentuje.

8.139 Kritické operace manuální manipulace se systémem SUS, jako je sestavení a spojení, má podléhat patřičným kontrolám a má se ověřit během APS.

## **9 Monitorování prostředí a procesů**

### **Obecně**

9.1 Program monitorování prostředí a procesů na daném pracovišti tvoří součást celkové CCS a používá se pro monitorování kontrol určených k minimalizaci rizika mikrobiální a částicové kontaminace. Je třeba poznamenat, že spolehlivost jednotlivých prvků systému monitorování (životaschopné, neživotaschopné částice a APS) je sama o sobě omezená a nelze ji samostatně považovat za indikátor asepse. Uvažujeme-li je však společně, výsledky pomáhají potvrdit spolehlivost designu, validace a provozu systému, který je předmětem monitorování.

9.2 Tento program obvykle sestává z následujících prvků:

- i. Monitorování prostředí – celková koncentrace částic.
- ii. Monitorování prostředí a pracovníků – životaschopné částice.
- iii. Teplota, relativní vlhkost a ostatní specifické charakteristiky.
- iv. APS (pouze u asepticky vyráběných přípravků).

9.3 Informace z těchto systémů se mají používat pro běžnou certifikaci/propouštění šarží a pro periodické posouzení během přezkoumání procesu nebo šetření. To platí jak pro terminální sterilizaci, tak pro aseptické procesy, nicméně význam dopadu se může lišit v závislosti na typu procesu a přípravku.

### **Monitorování prostředí a procesů**

9.4 Má být zaveden a zdokumentován program monitorování prostředí. Účelem programu monitorování prostředí je:

- i. Poskytnout záruku, že čisté prostory a zařízení s čistým vzduchem kontinuálně zajišťují prostředí patřičné čistoty vzduchu v souladu s designem a regulačními požadavky.
- ii. Efektivně detekovat odchylky od limitů prostředí, které jsou podnětem k zahájení šetření a posouzení rizik pro jakost přípravku.

Má se provádět posouzení rizik s cílem ustanovit tento komplexní program monitorování prostředí, tj. místa vzorkování, četnost monitorování, metody monitorování a podmínky inkubace (např. čas, teplota, aerobní a/nebo anaerobní podmínky).

Tato posouzení rizik se mají provádět na základě podrobných znalostí vstupů do procesu, konečného přípravku, prostorů, zařízení, kritičnosti konkrétních procesů a kroků, operací tvořících součást procesu, údajů z rutinního monitorování, údajů z monitorování získaných v průběhu kvalifikace a znalostí typické mikrobiální flóry izolované z prostředí.

Posouzení rizik má zahrnout určení kritických míst monitorování, míst, kde by přítomnost mikroorganismů během zpracování mohla mít vliv na jakost přípravku (např. prostory třídy A, prostory aseptického zpracování a ty prostory třídy B, které jsou přímo na rozhraní s prostory třídy A). Dále mají být zohledněny i takové informace, jako jsou studie vizualizace proudění vzduchu.

Takováto posouzení rizik se mají pravidelně přezkoumávat, aby se potvrdila efektivita programu monitorování prostředí na daném pracovišti. Program monitorování je třeba uvažovat v celkovém kontextu analýzy trendů a CCS celého pracoviště.

9.5 Rutinní monitorování čistých prostorů, zařízení s čistým vzduchem a pracovníků se má provádět za provozu během všech kritických fází zpracování, včetně nastavení zařízení.

9.6 Ostatní charakteristiky, jako je teplota a relativní vlhkost, mají být kontrolovány v rozmezích, která odpovídají požadavkům na přípravek/zpracování/pracovníky a podporují zachování stanovených standardů čistoty (např. třída A nebo B).

9.7 Monitorování třídy A má prokázat zachování podmínek aseptického zpracování v průběhu kritických operací. Monitorování se má provádět v místech, která představují největší riziko kontaminace sterilních

povrchů zařízení, obalů, uzávěrů a přípravku. Výběr míst monitorování a orientace a umístění prostředků pro vzorkování mají být odůvodněny a mají být takové, aby zajistily spolehlivé údaje z kritických zón.

9.8 Metody vzorkování nesmí představovat riziko kontaminace výrobních operací.

9.9 Pro výsledky monitorování celkové koncentrace částic a životaschopných částic mají být stanoveny vhodné úrovně varování a akční limity. Akční limity maximální celkové koncentrace částic jsou popsány v tabulce č. 5 a akční limity pro maximální koncentraci životaschopných částic popisuje tabulka č. 6. S ohledem na stanovení trendů z údajů, povahu procesu nebo požadavky CCS lze však použít přísnější akční limity. Úrovně varování pro životaschopné částice a celkovou koncentraci částic mají být stanoveny na základě výsledků z kvalifikačních zkoušek čistých prostorů a pravidelně přezkoumávány s ohledem na data z průběžných trendů.

9.10 Úrovně varování pro třídu A (pouze celkový počet částic), třídu B, třídu C a třídu D mají být stanoveny tak, aby bylo možno detekovat a řešit nepříznivé trendy (např. počty událostí nebo jednotlivé události, které poukazují na zhoršenou kontrolu prostředí).

9.11 Postupy monitorování mají stanovit přístup ke sledování trendů. Trendy mají mimo jiné zahrnout následující:

- i. Zvyšující se počty odchylek od akčních limitů nebo úrovní varování.
- ii. Následné odchylky od úrovní varování.
- iii. Pravidelné, i když ojedinělé odchylky od akčních limitů, které by mohly mít společnou příčinu (např. jednotlivé odchylky, které vždy následují po plánované preventivní údržbě).
- iv. Změny v typu mikrobiální flóry a v počtech a predominanci specifických organismů. Zvláštní pozornost je třeba věnovat znovu se vyskytujícím organismům, které by mohly poukazovat na ztrátu kontroly, zhoršení čistoty nebo organismy, které se obtížně kontrolují, jako jsou např. sporující mikroorganismy a plísně.

9.12 Monitorování čistých prostorů třídy C a D za provozu se má provádět na základě údajů shromážděných v průběhu kvalifikace a na základě rutinních údajů, aby se umožnila efektivní analýza trendů. Požadavky na úrovně varování a akční limity budou záviset na povaze prováděných operací. Akční limity mohou být přísnější než limity uvedené v tabulce č. 5 a v tabulce č. 6.

9.13 Pro případ, kdy dojde k překročení akčních limitů, mají operační postupy předepisovat prošetření primární příčiny, posouzení potenciálního dopadu na přípravek (včetně šarží vyrobených v době od monitorování do nahlášení) a požadavky na nápravná a preventivní opatření. Tam, kde dojde k překročení úrovní varování, mají operační postupy předepisovat posouzení a následné sledování, což by mělo zahrnout zvážení případného prošetření a/nebo nápravných opatření, aby se zabránilo veškerému dalšímu zhoršování prostředí.



## Monitorování prostředí – celková koncentrace částic

9.14 Program monitorování celkové koncentrace částic má být zaveden tak, aby zajišťoval údaje pro posouzení potenciálních rizik kontaminace a zajišťoval zachování prostředí pro sterilní operace v kvalifikovaném stavu.

9.15 Limity monitorování prostředí z hlediska koncentrace částic přenášených vzduchem pro prostory jednotlivých tříd čistoty jsou uvedeny v tabulce č. 5.

**Tabulka 5: Maximální přípustná celková koncentrace částic pro monitorování.**

Třída čistoty	Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximální limity celkové koncentrace částic o velikosti $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Za klidu	Za provozu	Za klidu	Za provozu
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	Není předem stanoveno <sup>(a)</sup>	29 300	Není předem stanoveno <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> Provozní limity pro prostory třídy D nejsou předem stanoveny. Výrobce má určit limity pro stav za provozu na základě posouzení rizik a rutinních údajů, jak přichází v úvahu.

Pozn. 1: Limity koncentrace částic uvedené v tabulce pro stav „za klidu“ mají být dosaženy po krátké době „vyčištění“ definované během kvalifikace (orientační hodnota: do 20 minut) ve stavu bez přítomnosti pracovníků, po dokončení operací (viz odstavec 4.29).

Pozn. 2: Příležitostná indikace počtů makročástic, zejména o velikosti  $\geq 5 \mu\text{m}$ , v prostorech třídy A může být považována za falešný počet způsobený elektronickým šumem, rozptýleným světlem, koincidenční ztrátou apod. Po sobě jdoucí nebo pravidelné načítání nízkých hladin však může poukazovat na možnou kontaminační událost a má být prošetřeno. Takovéto události mohou indikovat rané selhání filtračního systému přivádějícího do místnosti vzduch, selhání zařízení nebo mohou poukazovat na nesprávnou praxi během nastavení přístrojů a provozu v místnosti.

9.16 V prostorech třídy A má monitorování částic probíhat po celou dobu kritického zpracování, včetně sestavení zařízení.

9.17 Prostory třídy A mají být monitorovány kontinuálně (na přítomnost částic o velikosti  $\geq 0,5$  a  $\geq 5 \mu\text{m}$ ) a s vhodným průtokem vzorku (alespoň 28 litrů ( $1\text{ft}^3$ ) za minutu), tak, aby bylo možno podchytit veškeré zásahy, přechodné události a veškerá zhoršení stavu systému. Systém má často porovnávat každý výsledek jednotlivého vzorku s úrovněmi varování a akčními limity v takové četnosti, aby bylo možno identifikovat jakoukoliv potenciální odchylku a aby na ni bylo možno včasné reagovat. Dojde-li k překročení limitů

varování, mají se spustit alarmy. V postupech je třeba definovat kroky, které je nutno provést v reakci na alarmy, včetně zvážení dalšího mikrobiálního monitorování.

9.18 Pro prostory třídy B se doporučuje používat podobný systém, avšak četnost odebírání vzorků může být nižší. Prostory třídy B mají být monitorovány tak často a pomocí takové velikosti vzorků, aby program dokázal podchytit jakékoliv zvýšení hladin kontaminace a zhoršení stavu systému. Dojde-li k překročení limitů varování, mají se spustit alarmy.

9.19 Při výběru systému monitorování je třeba zohlednit veškerá rizika představovaná materiály používanými při výrobní operaci (tj. materiály obsahující živé organismy, práškové přípravky nebo radiofarmaka), které by mohly znamenat vznik biologického, chemického nebo radiačního nebezpečí.

9.20 V případě, kdy jsou přítomny kontaminanty vlivem prováděných procesů a mohly by potenciálně poškodit čítač částic nebo představovat riziko (např. živé organismy, práškové přípravky a radiační nebezpečí), má být používaná četnost a strategie taková, aby zajistila soulad prostředí s danou třídou čistoty jak před expozicí riziku, tak po ní. Má se zvážit zvýšené monitorování živých částic, aby se zajistilo komplexní monitorování procesu. Dále je třeba monitorování provádět v průběhu simulovaných operací. Takovéto operace se mají provádět ve vhodných intervalech. Přístup má být definován v CCS.

9.21 Objem vzorků odebíraných pro monitorování pomocí automatizovaných systémů obvykle bývá funkcí rychlosti vzorkování používaného systému. Objem vzorku nemusí být nezbytně stejný jako objem používaný pro formální klasifikaci čistých prostorů a zařízení s čistým vzduchem. Objemy vzorků pro monitorování je třeba odůvodnit.

### **Monitorování prostředí a pracovníků – životaschopné částice**

9.22 Tam, kde se provádějí aseptické operace, má být mikrobiologické monitorování četné a má využívat kombinaci metod, jako jsou spadové misky, aktivní objemové vzorkování vzduchu, vzorkování z rukavic, oděvů a povrchů (např. stěry a otisky). Použitou metodu vzorkování je třeba odůvodnit v CCS a je nutno u ní prokázat, že nemá škodlivý vliv na proudění vzduchu v prostorech třídy A a B. Povrchy čistých prostorů a zařízení mají být monitorovány na konci operace.

9.23 Monitorování životaschopných částic má být též prováděno v čistých prostorech v době, kdy neprobíhají normální výrobní operace (např. po dezinfekci, před zahájením výroby, po dokončení šarže a po odstávce), a v souvisejících místnostech, které nebyly použity, aby bylo možno detekovat potenciální případy kontaminace, které by mohly ovlivnit kontroly v čistých prostorech. Dojde-li ke kontaminaci, mohou se pro ověření účinnosti nápravného opatření (např. čištění a dezinfekce) použít další místa odběru vzorků.

9.24 Kontinuální monitorování vzduchu z hlediska výskytu životaschopných částic (např. vzorkování vzduchu nebo spadové misky) se má v prostorech třídy A provádět po celou dobu trvání kritických operací, včetně sestavení zařízení (aseptické sestavení) a kritického zpracování. Podobný přístup je třeba zvážit pro prostory třídy B s ohledem na riziko dopadu na aseptické zpracování. Monitorování má probíhat tak, aby byly podchyceny veškeré zásahy, přechodné události a veškerá zhoršení stavu systému a aby se zabránilo vzniku jakéhokoliv rizika způsobeného monitorováním.

9.25 Posouzení rizik má hodnotit místa, typ a četnost monitorování pracovníků na základě prováděných činností a blízkosti ke kritickým zónám. Monitorování má zahrnovat odběr vzorků od pracovníků

v pravidelných intervalech během procesu. Odběr vzorků od pracovníků se má provádět takovým způsobem, aby neohrozil proces. Zvláštní pozornost se má věnovat monitorování pracovníků po jejich účasti na kritickém zásahu (minimálně rukavice, ale může se vyžadovat i monitorování plochy obleku, jak u daného procesu přichází v úvahu) a při každém odchodu z čistých prostorů třídy B (rukavice a oblek). V případě, že se provádí monitorování rukavic po kritických zásazích, mají se vnější rukavice vyměnit před pokračováním v činnosti. Tam, kde se vyžaduje monitorování obleků po kritických zásazích, má se oblek vyměnit před další činností v čistém prostoru.

9.26 Má se provádět mikrobiální monitorování pracovníků v prostorech třídy A a B. Tam, kde se jedná o operace, jež jsou ze své povahy manuální (např. aseptická příprava nebo plnění), má toto zvýšené riziko vést ke zvýšenému důrazu na mikrobiální monitorování obleků a má být zdůvodněno v CCS.

9.27 V případě, že monitorování je rutinně prováděno pracovníky výroby, má podléhat pravidelnému dohledu ze strany útvaru jakosti (viz též odstavec 8.19).

9.28 Výrobci mají zvážit přijetí vhodných alternativních systémů monitorování, jako jsou rychlé metody, aby se zrychlila detekce problémů s mikrobiologickou kontaminací a snížilo se riziko pro přípravek. Tyto rychlé a automatizované metody mikrobiálního monitorování lze přijmout poté, kdy se validací prokáže, že jsou ekvivalentní zavedeným metodám, nebo nadřazené zavedeným metodám.

9.29 Metodám vzorkování a používanému zařízení je nutno plně rozumět; je třeba zavést postupy pro správnou obsluhu a interpretaci získaných výsledků. Mají být k dispozici podpůrná data pro účinnost výtěžnosti u vybraných metod vzorkování.

9.30 Akční limity pro kontaminaci životaschopnými částicemi jsou uvedeny v tabulce č. 6.

**Tabulka č. 6: Maximální akční limity pro kontaminaci životaschopnými částicemi**

Třída čistoty	Vzorek vzduchu CFU /m <sup>3</sup>	Spadové misky (prům. 90 mm) CFU /4 hod <sup>(a)</sup>	Kontaktní desky (prům. 55 mm), CFU / deska <sup>(b)</sup>	Otisk rukavice, se zahnutím všech 5 prstů na obou rukách CFU / rukavice
A	Žádný růst <sup>(c)</sup>			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

<sup>(a)</sup> – Spadové misky mají být exponovány v prostorech třídy A a B po dobu trvání operací (včetně sestavení zařízení) a vyměňovány podle potřeby maximálně po 4 hodinách (doba expozice má být založena na validaci, včetně studií výtěžnosti, a nemá mít negativní vliv na vhodnost používaného média).

- Co se týče prostorů třídy C a D, doba expozice (nepřesahující 4 hodiny) a četnost má vycházet z QRM.
- Expozice jednotlivých spadových misek může být kratší než 4 hodiny.

<sup>(b)</sup> Limity pro kontaktní desky se vztahují k povrchům obleků, zařízení a místností v prostorech třídy A a B. Rutinní monitorování obleků se za normálních okolností nevyžaduje v prostorech třídy C a D, v závislosti na jejich funkci.

<sup>(c)</sup> Je třeba poznamenat, že jakýkoliv růst zjištěný v prostorech třídy A se má prošetřit.

Pozn. 1: Je třeba poznamenat, že typy metod monitorování uvedené v tabulce výše slouží jako příklady a použít lze i jiné metody za předpokladu, že splní účel, tj. poskytnutí informací za celý kritický proces, kde by mohlo dojít ke kontaminaci přípravku (např. aseptické nastavení linky, aseptické zpracování, plnění a vkládání do lyofilizátoru).

Pozn. 2: V celém dokumentu jsou limity vyjádřeny v CFU. Pokud se použijí odlišné nebo nové technologie, jejichž výsledky jsou prezentovány v jiné formě než CFU, má výrobce použité limity vědecky zdůvodnit a, je-li to možné, uvést jejich korelaci s CFU.

9.31 Mikroorganismy detekované v prostorech třídy A a B se mají identifikovat na úrovni druhu, přičemž se má vyhodnotit potenciální dopad takovýchto mikroorganismů na jakost přípravku (v každé dotčené šarži) a celkový stav kontroly. Rovněž je třeba zvážit identifikaci mikroorganismů zjištěných v prostorech třídy C a D (například v případě překročení akčních limitů nebo limitů varování) nebo po izolaci mikroorganismů, jež by mohly poukazovat na ztrátu kontroly, zhoršení čistoty nebo které by mohlo být obtížné kontrolovat, např. sporulující mikroorganismy a plísňe, a to v dostačující četnosti nutné k zachování aktuálních znalostí o typické flóře vyskytující se v těchto prostorech.

#### **Simulace aseptického procesu (APS; označovaná též jako „media fill“)**

9.32 Pravidelné ověřování účinnosti zavedených kontrol má zahrnovat i APS s použitím sterilních živných médií a/nebo náhrady namísto přípravku. APS nelze považovat za primární prostředek validace aseptického procesu ani jednotlivých aspektů aseptického procesu. Účinnost aseptického procesu se má stanovit prostřednictvím návrhu procesu, dodržování systému farmaceutické jakosti a kontrol procesu, školení a vyhodnocování údajů z monitorování. Při výběru vhodného živného média a/nebo náhrady se má zohlednit schopnost média a/nebo náhrady imitovat fyzikální charakteristiky přípravku vyhodnocené jako možné riziko pro sterilitu přípravku v průběhu aseptického procesu. Tam, kde mohou fáze zpracování nepřímo ovlivnit životaschopnost jakékoliv zavlečené mikrobiální kontaminace (např. asepticky vyráběné polotuhé lékové formy, prášky, pevné materiály, mikrosféry, lipozomy a jiné formy, kdy se přípravek chladí nebo zahřívá či lyofilizuje), mají být vyvinuty alternativní postupy, které budou maximálně věrně představovat dané operace. V případě, kdy se v částech APS použijí náhradní materiály, jako jsou pufry, nemá náhradní materiál inhibovat růst jakýchkoliv potenciálních kontaminantů.

9.33 APS má maximálně věrně imitovat rutinní aseptický výrobní proces a zahrnovat všechny kritické výrobní kroky, konkrétně pak následující:

- i. APS má posuzovat všechny aseptické operace prováděné následně po sterilizačních a dekontaminačních cyklech materiálů používaných během procesu až do okamžiku konečného uzavření obalu.
- ii. U lékových forem, které nelze filtrovat, mají být posouzeny veškeré další aseptické kroky.

iii. Pokud aseptická výroba probíhá v inertní atmosféře, má být inertní plyn v simulaci procesu nahrazen vzduchem, jestliže není zamýšlena anaerobní simulace.

iv. V procesech vyžadujících přidání sterilních prášků se má používat přijatelný náhradní materiál ve stejných obalech, jako jsou obaly používané v hodnoceném procesu.

v. Je třeba se vyhnout samostatným simulacím jednotlivých částečných operací (např. zpracování, jehož součástí je sušení, mísení, mletí a další dělení sterilního prášku). Jakékoliv použití individuálních simulací je třeba podložit zdokumentovaným odůvodněním a zajistit, že tyto individuální simulace v celkovém součtu budou i nadále zcela pokrývat celý proces.

vi. Postup simulace procesu u lyofilizovaných přípravků má představovat celý řetězec aseptického zpracování, včetně plnění, přepravy, vkládání, reprezentativní délky setrvání v komoře, vyjmutí a uzavření za konkrétních, zdokumentovaných a odůvodněných podmínek představujících provozní parametry nejhoršího případu.

vii. Simulace procesu lyofilizace má imitovat veškeré aspekty daného procesu s výjimkou těch, jež by mohly ovlivnit životaschopnost nebo oživení kontaminantů. Například nemá dojít k převaření nebo skutečnému zmrazení roztoku. Mezi faktory, které je třeba zvážit při stanovení návrhu APS, patří následující, jak přichází v úvahu:

- Použití vzduchu pro zrušení vakua namísto dusíku nebo jiných procesních plynů.
- Replikace maximálního intervalu mezi sterilizací lyofilizátoru a jeho použitím.
- Replikace maximální doby mezi filtrací a lyofilizací.
- Kvantitativní aspekty scénářů nejhoršího případu, např. vkládání nejvyššího počtu podnosů, replikace nejdelší doby vkládání, při kterém je komora otevřena vůči okolnímu prostředí.

9.34 APS má zohledňovat různé aseptické manipulace a zásahy, o nichž je známo, že k nim v průběhu normální výroby dochází, jakož i scénáře nejhorších případů, a brát v úvahu následující:

- i. Obvyklé a nápravné zásahy typické pro rutinní proces se mají provádět takovým způsobem a v takové četnosti, jež se podobají způsobům a četnostem v průběhu rutinního aseptického procesu.
- ii. Zahnutí zásahů a jejich četnost v APS mají vycházet z posouzených rizik pro sterilitu přípravku.

9.35 APS nelze používat k odůvodnění praktik, jež představují zbytečné riziko kontaminace.

9.36 Při tvorbě plánu APS se má zvážit následující:

- i. Identifikace podmínek nejhorších případů, jež zohledňují relevantní proměnné, jako je velikost obalu a rychlost linky, a jejich dopad na proces. Výsledek tohoto posouzení má sloužit jako odůvodnění zvolených proměnných.

- ii. Stanovení reprezentativních velikostí kombinací obal/uzávěr, jež se mají použít pro validaci. Pro validaci stejné konfigurace obal/uzávěr pro různé přípravky, kde je vědecky odůvodněna ekvivalence procesů, lze zvážit tzv. přístup „bracketing“ nebo matrixový přístup.
- iii. Stanovené maximální doby (holding time) u sterilních přípravků a zařízení exponovaných v průběhu aseptického procesu.
- iv. Objem plněný do obalu, který má být postačující k zajištění toho, že médium přijde do kontaktu se vším zařízením a povrchy komponent, jež by mohly sterilní přípravek přímo kontaminovat. Použitý objem má poskytovat dostatečný prostor nad hladinou, aby se podpořil potenciální mikrobiální růst a zajistila se možnost detekce turbidity v průběhu kontroly.
- v. Požadavek na nahrazení jakéhokoliv inertního plynu použitého v běžném aseptickém výrobním procesu vzduchem s výjimkou případů, kdy se jedná o anaerobní simulaci. V těchto situacích se má zvážit zařazení příležitostných anaerobních simulací v rámci celkové validační strategie (viz odst. 9.33, bod iii).
- vi. Zvolené živné médium má být schopné zajistit růst určené skupiny referenčních mikroorganismů, jak je popsáno v příslušném lékopisu, a vhodných reprezentativních lokálních izolátů.
- vii. Metoda detekce mikrobiální kontaminace má být vědecky odůvodněna, aby se zajistilo, že kontaminace je spolehlivě detekována.
- viii. Simulace procesu musí být dostatečně dlouhá, aby představovala zátěžový test pro proces, operátory provádějící zásahy, změny směn a schopnost prostředí, kde probíhá zpracování, poskytovat vhodné podmínky pro výrobu sterilního přípravku.
- ix. Tam, kde výrobce pracuje na různé nebo rozšířené směny, je třeba APS navrhnout tak, aby podchycovala faktory, jež jsou specifické pro ty směny, u nichž se má za to, že by mohly představovat riziko pro sterilitu přípravku, např. maximální délka, po kterou může být pracovník obsluhy přítomen v čistých prostorech.
- x. Simulace běžných přerušení aseptické výroby, kde je proces v nečinnosti (např. změna směn, plnění zásobníků, vnesení dalšího zařízení).
- xi. Zajištění toho, že monitorování prostředí bude probíhat tak, jak se vyžaduje pro rutinní výrobu, a po celou dobu trvání simulace procesu.
- xii. Tam, kde probíhá kampaňová výroba, jako např. při použití bariérových technologií nebo výroba sterilních léčivých látek, se má zvážit navrzení a provedení simulace procesu tak, aby nasimulovala rizika související jak se začátkem kampaně, tak s jejím koncem, a prokázání, že doba trvání kampaně nepředstavuje žádné riziko.
- xiii. Pro účely dodatečného zajištění nebo pro účely šetření lze provádět „APS na konci kampaně nebo výroby“; takové použití je však třeba odůvodnit v CCS a nemá se stát náhradou běžné APS.

V případě, že se použije, se má prokázat, že na záchyt možné mikrobiální kontaminace nemají nepříznivý vliv žádná rezidua přípravku.

9.37 Co se týče sterilních léčivých látek, velikost šarže má být dostatečná k tomu, aby byla reprezentativní pro rutinní provoz, simulovala intervenční operaci v nejhorším případě a zahrnula všechny povrchy, které mohou přijít do kontaktu se sterilním přípravkem. Dále je třeba všechny simulační materiály (náhrady nebo růstové médium) podrobit mikrobiologickému hodnocení. Simulační materiály mají být dostačující k tomu, aby umožnily vyhodnocení simulovaného procesu, a přitom nebránily záchytu mikroorganismů.

9.38 APS se má provádět v rámci počáteční validace, a to minimálně jako tři po sobě následující úspěšné simulační testy, které pokryjí všechny pracovní směny, v nichž by aseptické procesy mohly probíhat, a po každé významné modifikaci operačních postupů, výrobních prostor, rozvodů nebo zařízení, o nichž se má za to, že mají dopad na zajištění sterility přípravku (např. modifikace systému vzduchotechniky, zařízení, změny v procesu, počet směn a počet pracovníků, hlavní odstávka). Za běžných okolností se má APS (pravidelná revalidace) opakovat dvakrát do roka (přibližně jednou za šest měsíců) pro každý aseptický proces, každou plnicí linku a každou směnu. Každý operátor se má zúčastnit minimálně jedné úspěšné APS ročně. Má se zvážit provedení APS po poslední šarži před odstávkou, před dlouhými obdobími nečinnosti nebo před vyřazením linky z provozu nebo jejím přemístěním.

9.39 Tam, kde probíhají manuální operace (např. aseptická příprava nebo plnění), se má na počátku validovat každý typ obalu, uzávěr obalu a sled zařízení, přičemž každý operátor se má zúčastnit minimálně 3 po sobě následujících úspěšných APS, a revalidovat jednou APS přibližně jednou za šest měsíců pro každého operátora. Velikost šarže pro APS by měla simulovat velikost šarže používanou v běžném procesu aseptické výroby.

9.40 Počet zpracovaných (naplněných) jednotek v APS má postačovat k tomu, aby bylo možno efektivně nasimulovat všechny činnosti, které jsou pro daný proces aseptické výroby reprezentativní. Odůvodnění počtu jednotek určených k plnění má být jasně podchyceno v CCS. Obvykle se plní minimálně 5 000 až 10 000 jednotek. U malých šarží (např. do 5 000 jednotek) má počet obalů pro APS odpovídat alespoň velikosti výrobní šarže.

9.41 Naplněné jednotky APS se mají před inkubací protřepat, obrátit nebo s nimi zakroužit, aby se zajistil kontakt média se všemi vnitřními povrchy obalu. Všechny integrální jednotky z APS se mají inkubovat a vyhodnotit, a to včetně jednotek s kosmetickými vadami nebo těch, které prošly nedestruktivními mezioperačními kontrolami. Pokud jsou v procesu simulace jednotky zlikvidovány, a nikoliv inkubovány, mají být srovnatelné s jednotkami likvidovanými při běžném plnění, a to pouze tehdy, pokud výrobní SOP jednoznačně stanoví, že jednotky musí být odstraněny za stejných okolností (tj. typ zásahu, umístění linky, konkrétní počet odstraňovaných jednotek). V žádném případě nelze během zásahu media fill odstranit více jednotek, než by bylo odstraněno během výrobního cyklu. Příklady mohou zahrnout ty jednotky, které je nutno zlikvidovat při rutinní výrobě po procesu nastavení nebo po specifickém typu zásahu. Aby se dosáhlo kompletního porozumění danému procesu a posoudila se rizika kontaminace během aseptického nastavení nebo povinného vyprázdnění linky, tyto jednotky se obvykle inkubují samostatně a nemusí být nezbytně zahrnuty do akceptačních kritérií pro APS.

9.42 Tam, kde procesy zahrnují materiály, jež se dostávají do styku s povrchy, které přicházejí do kontaktu s přípravkem, ale poté jsou zlikvidovány (např. proplachy přípravku), je třeba likvidovaný materiál

simulovat pomocí živných médií a inkubovat v rámci APS, pokud nelze jasně prokázat, že tento odpadní proces neovlivní sterilitu přípravku.

9.43 Naplněné jednotky APS mají být inkubovány v čirém obalu, aby se zajistila optická detekce mikrobiálního růstu. Jestliže obal přípravku není čirý (např. z hnědého skla, neprůhledného plastu), lze je nahradit čirými obaly identické konfigurace, aby se napomohlo detekci kontaminace. Pokud je nelze nahradit čirým obalem identické konfigurace, je třeba vyvinout a zvalidovat vhodnou metodu detekce mikrobiálního růstu. Mikroorganismy izolované z kontaminovaných jednotek mají být identifikovány na úrovni druhu, je-li to praktické, aby se napomohlo stanovení pravděpodobného zdroje daného kontaminantu.

9.44 Naplněné jednotky pro APS je třeba inkubovat bez zbytečné prodlevy, aby se dosáhlo nejlepšího možného zachytu potenciální kontaminace. Výběr podmínek a doby inkubace se má vědecky odůvodnit a zvalidovat, aby se zajistila patřičná úroveň citlivosti detekce mikrobiální kontaminace.

9.45 Po dokončení inkubace:

- i. Naplněné jednotky APS mají zkontrolovat pracovníci, kteří absolvovali patřičné školení a disponují kvalifikací pro detekci mikrobiologické kontaminace. Kontrolu je třeba provádět za podmínek, které usnadňují identifikaci jakékoliv mikrobiální kontaminace.
- ii. Vzorky naplněných jednotek se mají podrobit pozitivní kontrole inokulací s vhodnou škálou referenčních organismů a patřičně reprezentativními lokálními izoláty.

9.46 Cílem má být nulový růst. Jakákoliv kontaminovaná jednotka má znamenat neúspěšnou APS a přijetí následujících opatření:

- i. Prošetření s cílem stanovit nejpravděpodobnější primární příčinu/příčiny.
- ii. Určení a implementace patřičných nápravných opatření.
- iii. Má se uskutečnit dostatečný počet úspěšných po sobě následujících opakovaných APS (za běžných okolností minimálně 3), aby se prokázalo, že proces je opět pod kontrolou.
- iv. Urychlené přezkoumání veškerých odpovídajících záznamů vztahujících se k aseptické výrobě od poslední úspěšné APS.
  - a) Výsledek tohoto přezkoumání má zahrnovat posouzení rizik potenciálních porušení sterility v šaržích vyrobených od poslední úspěšné APS.
  - b) Do rozsahu šetření je třeba zahrnout všechny ostatní šarže nepropuštěné na trh. Veškerá rozhodnutí týkající se stavu jejich propuštění mají zohlednit výsledek šetření.
- i. Všechny přípravky, které byly vyrobeny na lince po neúspěšné simulaci procesu, se mají dát do karantény až do úspěšného vyřešení neúspěšné simulace procesu.
- ii. Tam, kde šetření primární příčiny neúspěchu souviselo s činností operátora, je třeba přijmout opatření k omezení činnosti daného operátora, dokud nebude znovu proškolen a znovu kvalifikován.



iii. Výrobu lze obnovit teprve po dokončení úspěšné revalidace.

9.47 Všechny cykly APS mají být plně zdokumentovány a mají zahrnovat bilanci zpracovaných jednotek (např. jednotek, které byly naplněny, inkubovány a neinkubovány). V dokumentaci se má uvést odůvodnění u jednotek, které byly naplněny, a nebyly inkubovány. Mají se zaznamenat všechny zásahy provedené během APS, a to včetně doby zahájení a ukončení každého zásahu a osoby, která se na něm podílela. Veškeré údaje z mikrobiologického monitorování jakož i ostatní údaje z testování se mají zaznamenat do záznamů o APS.

9.48 Probíhající APS lze zastavit pouze za okolností, za nichž písemné postupy vyžadují tutěž manipulaci s komerčními šaržemi. V takovýchto případech je třeba zdokumentovat šetření.

9.49 Aseptický proces se má podrobit opakování počáteční validace, jestliže:

- i. konkrétní aseptický proces nebyl po delší dobu provozován;
- ii. v procesu, zařízení, postupech nebo prostředí dojde ke změně, která by mohla ovlivnit aseptický proces, nebo jsou přidány nové obaly přípravků nebo kombinace obal/uzávěr.

## **10 Kontrola jakosti (QC)**

10.1 K dispozici mají být pracovníci, kteří jsou patřičně proškoleni a disponují odpovídajícími zkušenostmi v oblasti mikrobiologie, zajištění sterility a znalostmi procesů na podporu designu výrobních činností, režimu monitorování prostředí a jakéhokoliv šetření a vyhodnocování dopadů událostí mikrobiologicky souvisejících s bezpečností sterilního přípravku.

10.2 Specifikace surovin, komponent a přípravků mají zahrnovat požadavek na limity mikroorganismů, částic a endotoxinů/pyrogenů všude tam, kde tato potřeba vyplývá z monitorování a/nebo je dána v CCS.

10.3 Stanovení biologické zátěže se má provádět u každé šarže jak pro asepticky plněné přípravky, tak pro terminálně sterilizované přípravky a výsledky se považují za součást závěrečného přezkoumání šarže. Mají být definovány limity pro biologickou zátěž bezprostředně před závěrečným sterilizujícím filtrem nebo procesem terminální sterilizace, související s účinností metody, která má být použita. Vzorky se mají odebírat tak, aby představovaly scénář nejhoršího případu (např. na konci stanovené maximální doby). Jsou-li pro terminálně sterilizované přípravky nastaveny parametry sterilizace nadměrným usmrcením („overkill“), má se biologická zátěž monitorovat ve vhodně naplánovaných intervalech.

10.4 Pro přípravky registrované k parametrickému propuštění má být ustaven podpůrný program monitorování biologické zátěže před sterilizací pro naplněný přípravek před zahájením sterilizačního cyklu, přičemž u každé šarže se má provést stanovení biologické zátěže. Místa vzorkování naplněných jednotek před sterilizací mají vycházet ze scénáře nejhoršího případu a mají být pro šarži reprezentativní. Veškeré organismy zjištěné v průběhu testování biologické zátěže mají být identifikovány a má být určen jejich dopad na účinnost procesu sterilizace. Tam, kde je to vhodné, se mají monitorovat hladiny endotoxinů/pyrogenů.

10.5 Zkouška sterility konečného přípravku má být považována pouze za poslední krok ve sledu kritických kontrolních opatření, jimiž je zajišťována sterilita. Nelze ji použít pro zajištění sterility přípravku, který nesplňuje své parametry designu, postupů a validace. Zkouška se má validovat pro dotčený přípravek.

10.6 Zkouška sterility se má provádět za aseptických podmínek. Vzorky odebrané pro zkoušku sterility mají být reprezentativní pro celou šarži, zejména však mají zahrnovat vzorky odebrané z těch částí šarže, které jsou považovány za nejrizikovější z hlediska kontaminace, jako například:

- i. U přípravků, které byly plněny asepticky, mají vzorky zahrnovat obaly naplněné na začátku a na konci šarže. Další vzorky, např. odebrané po kritických zásazích, mají být zváženy s ohledem na rizika.
- ii. U přípravků, které byly sterilizovány teplem v konečných obalech, mají být vzorky reprezentativní pro místa nejhorších případů (např. potenciálně nejchladnější nebo nejpomaleji zahřívána část každé sterilizační náplně).
- iii. U přípravků, které byly lyofilizovány, vzorky odebrané z různých lyofilizačních náplní.

Pozn.: V případě, že jsou výsledkem výrobního procesu dílčí šarže (např. u terminálně sterilizovaných přípravků), mají se odebrat vzorky pro sterilitu z každé dílčí šarže a má být provedena zkouška sterility u každé dílčí šarže. Také se má zvážit provádění samostatného testování u ostatních zkoušek konečných přípravků.

10.7 U některých přípravků nemusí být možné získat výsledek zkoušky sterility před propuštěním, protože použitelnost přípravku je příliš krátká, takže neumožňuje dokončení zkoušky sterility. V takovýchto případech se mají posoudit a zdokumentovat další aspekty designu procesu a další monitorování a/nebo alternativní metody testování nutné pro snížení identifikovaných rizik.

10.8 Jakýkoliv proces (např. vaporizovaný peroxid vodíku, ultrafialové světlo) používaný k dekontaminaci vnějších povrchů vzorků pro zkoušku sterility před testováním nemá negativně ovlivnit citlivost testovací metody ani spolehlivost vzorku.

10.9 Média používaná pro testování přípravku se mají před použitím otestovat z hlediska kontroly jakosti v souladu s příslušným lékopisem. Média používaná pro monitorování prostředí a APS mají být před použitím zkoušena na růstové vlastnosti, a to s použitím vědecky odůvodněné a určené skupiny referenčních mikroorganismů a se zahrnutím patřičně reprezentativních lokálních izolátů. Testování médií z hlediska kontroly jakosti má za běžných okolností provádět koncový uživatel. Spoléhá-li se na externě prováděné testování nebo testování média dodavatelem, je třeba takový případ odůvodnit a důkladně zvážit podmínky přepravy a zasílání.

10.10 Údaje z monitorování prostředí a údaje o trendech generované pro klasifikované prostory mají být přezkoumávány v rámci certifikace/propouštění šarže přípravku. Má být k dispozici písemný postup, který popisuje kroky, které je třeba uskutečnit, pokud se zjistí, že údaje z monitorování prostředí neodpovídají trendům nebo přesahují stanovené limity. U přípravků s krátkou dobou použitelnosti nemusí být údaje o prostředí z doby výroby k dispozici; v těchto případech má být soulad doložen i pomocí přezkoumání nejnovějších dostupných údajů. Výrobci těchto přípravků by měli uvážit použití rychlých/alternativních metod.

10.11 V případě, že se pro obecné výrobní účely používají rychlé a automatizované mikrobiologické metody, mají se tyto metody validovat pro dotčené přípravky nebo procesy.

## Rejstřík

Propust (Airlock) – uzavřený prostor se vzájemně blokovánými dveřmi, konstruovaný tak, aby zachoval kontrolu tlaku vzduchu mezi přilehlými místnostmi (obecně s různými standardy čistoty vzduchu). Účelem propusti je zabránit pronikání částic a kontaminujících mikroorganismů z prostorů nižší třídy čistoty.

Akční limit (Action limit) – zavedené relevantní měřítko (např. mezní počty mikroorganismů nebo vzduchem přenášených částic), které – je-li překročeno – se stává podnětem k zahájení patřičného šetření a zavedení nápravných opatření vyplývajících z tohoto šetření.

Úroveň varování (Alert level) – zavedené relevantní měřítko (např. koncentrace mikroorganismů nebo vzduchem přenášených částic), které slouží jako včasné varování o potenciální odchylce od normálních provozních podmínek a validovaného stavu, které nemusí nutně vyvolat zavedení nápravného opatření, ale je podnětem k patřičné důkladné kontrole a následnému sledování, jejichž výsledkem je vyřešení potenciálního problému. Úrovně varování jsou zavedeny na základě rutinních a kvalifikačních trendů dat a pravidelně se přezkoumávají. Úroveň varování může vycházet z řady různých parametrů, včetně nepříznivých trendů, individuálních odchylek překračujících určený limit a opakovaných událostí.

Aseptická příprava/zpracování (Aseptic preparation/processing) – manipulace se sterilním přípravkem, obaly a/nebo prostředky v kontrolovaném prostředí, v němž se reguluje přiváděný vzduch, materiály i pracovníci tak, aby se zabránilo kontaminaci mikroorganismy, částicemi a endotoxiny/pyrogeny.

Simulace aseptického procesu (Aseptic Process Simulation, APS) – simulace celého aseptického výrobního procesu s cílem ověřit schopnost procesu zajistit sterilitu přípravku. Zahrnuje všechny aseptické operace související s rutinní výrobou, jako např. procesy sestavení zařízení, formulace, plnění, lyofilizace a uzavření, jak je potřeba.

Asepsie (Asepsis) – stav kontroly dosažený použitím aseptického pracovního prostoru a prováděním činností způsobem, který brání mikrobiální kontaminaci exponovaného sterilního přípravku.

Zkouška zadržení bakterií (Bacteria retention testing) – tato zkouška se provádí s cílem validovat to, zda filtr dokáže odstranit z plynu nebo kapaliny bakterie. Zkouška se obvykle provádí s použitím standardního organismu, jako je např. *Brevundimonas diminuta* v minimální koncentraci  $10^7$  CFU (jednotky tvořící kolonie)/cm<sup>2</sup>.

Bariéra (Barrier) – fyzické oddělení, které umožňuje ochranu prostorů, kde probíhá aseptické zpracování (obvykle třídy A) tím, že je oddělí od prostředí v pozadí. Takovéto systémy často částečně nebo zcela využívají bariérových technologií označovaných jako RABS nebo izolátory.

Biologická zátěž (Bioburden) – celkový počet organismů spjatých s konkrétní položkou, jako jsou pracovníci, prostředí výroby (vzduch a povrchy), zařízení, balení přípravků, suroviny (včetně vody), materiály používané během procesů nebo konečné přípravky.

Biologická dekontaminace (Bio-decontamination) – proces, kterým se eliminuje biologická zátěž představovaná životaschopnými částicemi pomocí sporicidních nebo chemických prostředků.

Biologické indikátory (Biological Indicators, BI) – populace mikroorganismů inokulovaných na vhodném médiu (např. roztoku, obalu nebo uzávěru) a umístěných do sterilizátoru nebo do sterilizační náplně nebo do určitých bodů v místnostech, aby bylo možno určit účinnost cyklu sterilizace nebo dezinfekce fyzikálního nebo chemického procesu. Mikroorganismus pro zátěžový test se vybírá a validuje s ohledem na jeho rezistenci vůči danému procesu. Kvalitu BI určuje D-hodnota příchozí šarže, počet přítomných mikroorganismů a čistota.

Blow-Fill-Seal (BFS) – technologie, při které se obaly tvarují z termoplastického granulátu, plní se přípravkem a poté se zatavují v kontinuální, integrované automatické operaci. Dva nejčastější typy přístrojů BFS je shuttle-type (s odříznutím výlisku) a rotační typ (uzavřený výlisek).

Kampaňová výroba (Campaign manufacture) – výroba série šarží téhož přípravku v sekvenci za danou dobu, s přísným dodržováním zavedených a validovaných kontrolních opatření.

Klasifikovaný prostor (Classified area) – prostor, který obsahuje několik čistých prostorů (viz definice čistých prostorů).

Čištění (Cleaning) – proces odstraňování kontaminace, např. reziduí přípravku nebo dezinfekčních prostředků.

Čistý prostor (Clean area) – prostor s definovanými standardy koncentrace částic a mikrobiologické čistoty, který obvykle sestává z několika spojených místností čistých prostorů.

Čistý prostor (Cleanroom) – místnost navržená, udržovaná a kontrolovaná tak, aby se zabránilo kontaminaci léčivých přípravků částicemi a mikroorganismy. Takovéto místnosti je přiřazena patřičná úroveň čistoty vzduchu, které opakovaně dosahuje.

Klasifikace čistých prostorů (Cleanroom classification) – způsob posuzování úrovně čistoty vzduchu podle specifikací čistých prostorů nebo zařízení s čistým vzduchem měřením celkové koncentrace částic.

Kvalifikace čistých prostorů (Cleanroom qualification) – způsob posuzování úrovně shody čistého prostoru zařazeného do třídy čistoty nebo zařízení s čistým vzduchem s určeným účelem.

Uzavřený systém (Closed system) – systém, ve kterém přípravek není vystaven působení okolního prostředí. Toho lze dosáhnout například použitím zásobníků na nerozplněný přípravek (jako jsou nádrže nebo vaky), které jsou vzájemně propojeny trubkami nebo hadičkami jako systém, a v případě, že se takový systém používá pro sterilní přípravky, celý systém se po vytvoření spojení vysterilizuje. Mezi příklady takovýchto systémů patří (mimo jiné) vysokokapacitní systémy na opakované použití, jako jsou systémy používané při výrobě léčivých látek, nebo jednorázové vaky a rozvodné systémy, jako jsou systémy používané při výrobě biologických přípravků. Uzavřené systémy se otevírají teprve po dokončení operace. Použití termínu „uzavřený systém“ se v této příloze nevztahuje na systémy typu RABS ani na izolátorové systémy.

Jednotka tvořící kolonie (Colony Forming Unit, CFU) – mikrobiologický pojem, který popisuje jednu detekovatelnou kolonii vytvářenou jedním mikroorganismem nebo několika mikroorganismy. Jednotky tvořící kolonie se obvykle vyjadřují jako CFU/ml u kapalných vzorků, CFU/m<sup>3</sup> u vzorků vzduchu a CFU/vzorek u vzorků zachycených na pevném médiu, jako jsou spadové misky nebo kontaktní desky.

Kontaminace (Contamination) – nežádoucí zavlečení nečistot mikrobiologické povahy (množství a typ mikroorganismů, pyrogen) nebo cizorodých částic do surovin, meziproductů, léčivé látky nebo léčivého přípravku nebo na ně během výroby, vzorkování, balení nebo přebalování, uchovávání či přepravy s potenciálním rizikem nežádoucího ovlivnění jakosti přípravku.

Strategie kontroly kontaminace (Contamination Control Strategy, CCS) – plánovaný soubor kontrol přítomnosti mikroorganismů, endotoxinů/pyrogenů a částic vycházející z aktuálních znalostí o přípravku a procesu, který zajišťuje účinnost procesu a jakost přípravku. Takovéto kontroly mohou zahrnovat parametry a atributy související s léčivou látkou, pomocnými látkami a materiály a složkami léčivého přípravku, provozními podmínkami výrobního provozu a zařízení, mezioperačními kontrolami, specifikacemi konečného přípravku a souvisejícími metodami a četností monitorování a kontroly.

Nápravný zásah (Corrective intervention) – zásah, který se provádí s cílem napravit nebo upravit aseptický proces během jeho provádění. Tyto zásahy nesmějí probíhat ve stanovené četnosti v běžném aseptickém procesu. Příklady těchto zásahů zahrnují uvolnění nahromaděných komponent, zastavení úniku, úpravu čidel a výměnu komponent zařízení.

Kritické povrchy (Critical surfaces) – povrchy, které mohou přicházet do přímého kontaktu se sterilním přípravkem, jeho obaly nebo uzávěry, nebo je mohou přímo ovlivňovat. Před zahájením výrobní operace se zajistí sterilita kritických povrchů, která se zachovává i po celou dobu zpracování.

Kritická zóna (Critical zone) – místo v prostorech aseptického zpracování, kde jsou přípravky a kritické povrchy vystaveny působení prostředí.

Kritický zásah (Critical intervention) – zásah (nápravný nebo obvyklý) do kritické zóny.

D-hodnota (D-value) – hodnota parametru sterilizace (doba trvání nebo absorbovaná dávka) potřebná ke snížení počtu životaschopných organismů na 10 procent původního počtu.

Slepé rameno (Dead leg) – délka necirkulující trubky (v níž tekutina může zůstat statická), která je větší než 3 vnitřní průměry trubky.

Vyřazení z provozu (Decommission) – situace, kdy je proces, zařízení nebo čistý prostor uzavřen a již se nebude znovu používat.

Dekontaminace (Decontamination) – celkový proces odstranění nebo snížení množství jakýchkoliv kontaminantů (chemické látky, odpad, rezidua nebo mikroorganismy) z prostorů, předmětu nebo osoby. Použitou metodu dekontaminace (např. vyčištění, dezinfekce, sterilizace) je třeba zvolit a validovat tak, aby se dosáhlo takové úrovně čistoty, která je vhodná pro zamýšlené použití dekontaminované položky. Viz též biologická dekontaminace.

Depyrogenizace (Depyrogenation) – proces navržený s cílem odstranit nebo inaktivovat pyrogenní materiál (např. endotoxin) na stanovené minimální množství.

Dezinfekce (Disinfection) – proces, kterým se dosáhne snížení počtu mikroorganismů nevratným působením produktu na strukturu a metabolismus mikroorganismů na úroveň považovanou za vhodnou pro daný účel.

Endotoxin (Endotoxin) – pyrogenní produkt (tj. lipopolysacharid) přítomný v buněčné stěně Gram-negativních bakterií. Endotoxin může u pacientů, jimž je injekce podána, vyvolávat reakce od horečky až po úmrtí.

Doba do dosažení rovnováhy (Equilibration time) – doba, která uplyne mezi dosažením teploty sterilizace v bodě referenčního měření a dosažením teploty sterilizace ve všech bodech ve sterilizační náplni.

Extrahovatelné látky (Extractables) – chemické látky, které migrují z povrchu zařízení používaného v procesu a vystaveného příslušnému rozpouštědлу za extrémních podmínek do přípravku nebo zpracovávaného materiálu.

První vzduch (First Air) – označuje filtrovaný vzduch, jehož proud nebyl přerušen před kontaktem s exponovaným přípravkem a povrchy přicházejícími do kontaktu s přípravkem s potenciálním rizikem další kontaminace vzduchu před dosažením kritické zóny.

Test integrity filtru (Filter integrity test) – zkouška, kterou se potvrzuje, že filtr (filtr přípravku, plynu nebo vzduchotechniky) si zachovává své zádržné vlastnosti a nebyl během manipulace, instalace nebo procesu poškozen.

Form-Fill-Seal (FFS) – automatizovaný proces plnění obvykle používaný pro terminálně sterilizované přípravky, který vytváří primární obal z nepřetržité ploché role balicí fólie, a přitom souběžně plní vytvořený obal přípravkem a naplněné obaly zatavuje, a to v nepřetržitém procesu. Procesy FFS mohou využívat jednostranný systém (v případech, kdy se používá jedna plochá role fólie, která se sama stáčí kolem sebe, čímž vytvoří dutinu), nebo oboustranný systém (kde se používají dvě ploché role fólie, které se spojí, a tím vytvoří dutinu), často s pomocí vakuových forem nebo natlakovaných plynů. Vytvořená dutina se naplní, zataví a oddělí. Fólii obvykle tvoří polymerní materiál, fólie obsahující polymery nebo jiný vhodný materiál.

Kvalifikace oblékání (Gowning qualification) – program, kterým se stanoví, a to jak na počátku, tak v pravidelných intervalech, schopnost jedince obléci kompletní oděv.

Přívod vzduchu do prostorů třídy A (Grade A air supply) – vzduch, který prochází filtrem kvalifikovaným jako filtr se schopností produkovat vzduch v jakosti odpovídající požadavkům na celkový počet částic pro prostory třídy A, avšak bez požadavku na provádění kontinuálního monitorování celkového počtu částic nebo na splnění limitů třídy A pro počet životaschopných částic. Používá se konkrétně pro ochranu kompletně zazátkovaných injekčních lahviček, u nichž nebylo víčko (pertl) dosud upevněno.

HEPA filtr (HEPA filter) – vysoce účinný filtr pro záchyt částic ze vzduchu specifikovaný v souladu s příslušnou mezinárodní normou.

Obvyklé zásahy (Inherent interventions) – zásah, který je nedílnou součástí aseptického procesu a je nutný pro sestavení, běžný provoz a/nebo monitorování (např. aseptické sestavení, doplňování zásobníků, vzorkování prostředí). Obvyklé zásahy jsou vyžadovány postupem nebo pracovním návodem pro provedení aseptického procesu.

Vnitřně sterilní spojovací prostředky (Intrinsic sterile connection device) – prostředky, které snižují riziko kontaminace v průběhu procesu spojování; může se jednat o mechanické nebo fúzní utěsnění.

Izokinetická odběrová hlavice (Isokinetic sampling head) – odběrová hlavice navržena tak, aby narušila proud vzduchu v minimální možné míře tak, aby do trysky vletly stejné částice jako ty, které by přešly do prostoru, pokud by tryska nebyla přítomna (tzn. za takových podmínek vzorkování, při kterých je střední rychlost proudění vzduchu vstupujícího do ústí odběrové sondy téměř stejná ( $\pm 20\%$ ) jako střední rychlost proudění vzduchu v daném místě).

Izolátor (Isolator) – oddělený prostor, jehož interiér lze opakovaně podrobovat biologické dekontaminaci, s vnitřní pracovní zónou vyhovující podmínkám třídy A, které zajišťují nenarušenou a nepřetržitou izolaci jeho interiéru od vnějšího prostředí (např. vzduchu a pracovníků z okolního čistého prostoru). Existují dva hlavní typy izolátorů:

- i. Uzavřené izolátorové systémy vylučují externí kontaminaci interiéru izolátoru tak, že transfer materiálu v nich probíhá přes aseptické spojení do pomocného zařízení a nepoužívají se otvory ústící do okolního prostředí. Uzavřené systémy zůstávají během operací utěsněny.
- ii. Otevřené izolátorové systémy jsou navrženy tak, aby umožňovaly kontinuální nebo semi-kontinuální vstup a výstup materiálů během operací přes jeden otvor nebo několik otvorů. Otvory jsou technicky řešeny tak, aby vylučovaly proniknutí externích kontaminantů do izolátoru (např. pomocí neustálého přetlaku).

Vyluhovatelné látky (Leachables) – chemické látky, které přecházejí do přípravků z povrchů zařízení používaného v procesu, jež přicházejí do kontaktu s přípravkem, nebo z obalů za běžných podmínek používání a/nebo uchovávání.

Lokální izoláty (Local isolates) – vhodně reprezentativní mikroorganismy daného pracoviště, které bývají často zachyceny při monitorování prostředí v klasifikovaných zónách/prostorech, především třídy A a B, při monitorování pracovníků nebo z pozitivních výsledků zkoušek sterility.

Lyofilizace (Lyophilisation) – fyzikálně-chemický proces sušení navrženy tak, aby odstranil rozpouštědla sublimací z vodných i nevodných systémů, především za účelem dosažení stability přípravku nebo materiálu. Lyofilizace je synonymem pro pojem vymrazování či sušení mrazem.

Manuální aseptické zpracování (Manual aseptic processing) – aseptický proces, při němž operátor sterilní přípravek ručně připravuje, plní, umísťuje a/nebo uzavírá do otevřeného obalu.

Operátor (Operator) – jakýkoliv jedinec účastnící se operace zpracování, včetně nastavení linky, plnění, údržby, nebo ostatní personál podílející se na výrobních činnostech.

Sterilizace nadměrným usmrcením (Overkill sterilisation) – proces, který postačuje k zajištění snížení mikroorganismů s minimální D-hodnotou 1 minuta minimálně o  $12 \log_{10}$ .

Výlisek (Parison) – polymerní „tuba“ extrudovaná přístrojem BFS, z níž se tvarují obaly.

Prokládací okno (Pass-through hatch) – synonymní s propustí (viz definice propusti), ale obvykle menší velikosti.

Pacient (Patient) – člověk nebo zvíře, včetně účastníků klinických hodnocení.

Terminální ošetření teplem po aseptickém zpracování (Post-aseptic processing terminal heat treatment) – proces terminálního ošetření vlhkým teplem používaný po aseptickém zpracování, u něž bylo prokázáno, že poskytuje úroveň zajištění sterility (SAL)  $\leq 10^{-6}$ , ale při němž není splněn požadavek parní sterilizace (např.  $F_0 \geq 8$  min). To může být výhodné také při destrukci virů, které nelze odstranit filtrací.

Pyrogen (Pyrogen) – látka, která navozuje febrilní reakci u pacientů po podání injekce.

Systém rychlého přenosu/port (Rapid Transfer System/Port, RTP) – systém používaný pro přenesení položek do RABS nebo izolátorů, který minimalizuje riziko pro kritickou zónu. Příkladem může být zásobník pro rychlý přenos s alfa/beta portem.

Surovina (Raw material) – jakákoliv složka určená k použití při výrobě sterilního přípravku, včetně těch, které se v konečném léčivém přípravku nemusí objevit.

Bariérový systém s omezeným přístupem (Restricted Access Barrier System, RABS) – systém, který poskytuje uzavřené, avšak ne zcela utěsněné prostředí splňující definované podmínky jakosti vzduchu (pro aseptické zpracování v třídě A) a používající oddělený prostor s pevnými stěnami a s integrovanými rukavicemi, aby se zajistilo jeho oddělení od prostředí čistých prostor, které jej obklopují. Vnitřní povrchy RABS se dezinfikují a dekontaminují s použitím sporicidního prostředku. Operátoři používají pro provádění manipulací nebo přenášení materiálů do interiéru RABS rukavice, částečné ochranné obleky, systémy RTP a další integrované přenosové porty. V závislosti na designu se dveře otevírají zřídka, a to pouze za předem přísně definovaných podmínek.

Systémy na jedno použití (Single Use Systems, SUS) – systémy, ve kterých se komponenty přicházející do kontaktu s přípravkem použijí pouze jednou. SUS nahrazují výrobní zařízení na opakované použití, jako jsou potrubí z nerezové oceli nebo zásobníky na nerozplněný přípravek. SUS, na které se vztahuje tento dokument, jsou systémy používané ve výrobních procesech sterilních přípravků a obvykle je tvoří jednorázové komponenty, jako jsou vaky, filtry, hadičky, spojky, zásobní lahve a čidla.

Sporicidní prostředek (Sporicidal agent) – látka, která ničí spory plísní a bakterií, pokud se použije v dostatečné koncentraci po určenou dobu kontaktu. Očekává se, že usmrtí všechny vegetativní mikroorganismy.

Sterilní přípravek (Sterile Product) – pro účely těchto pokynů se sterilním přípravkem rozumí jeden nebo několik sterilizovaných prvků vystavených aseptickým podmínkám, a nakonec vytvářející sterilní léčivou látku nebo konečný sterilní přípravek. Tyto prvky zahrnují obaly, uzávěry a složky konečného léčivého přípravku. Případně přípravek, jehož sterility je dosaženo procesem terminální sterilizace.

Sterilizující filtr (Sterilising grade filter) – filtr, který, pokud je řádně zvalidován, odstraní definovanou mikrobiální zátěž z kapaliny nebo plynu, čímž se dosáhne sterilního filtrátu. Velikost pórů takovýchto filtrů obvykle bývá maximálně 0,22  $\mu\text{m}$ .

Terminální sterilizace (Terminal Sterilisation) – použití smrtícího sterilizačního prostředku nebo podmínek na přípravek v konečném obalu, aby se dosáhlo předem stanovené úrovně zajištění sterility (SAL) v hodnotě  $10^{-6}$  nebo lepší (např. teoretická pravděpodobnost přítomnosti jediného životaschopného mikroorganismu na nebo ve sterilizované jednotce je maximálně  $1 \times 10^{-6}$  (jedna v milionu)).



Turbulentní proudění vzduchu (Turbulent airflow) – vzduch, který neproudí jednosměrně. Turbulentní vzduch v čistých prostorech by měl čistý prostor proplachovat prostřednictvím turbulentního proudění vzduchu a zajišťovat přijatelnou jakost vzduchu.

Jednosměrné proudění vzduchu (Unidirectional airflow) – proud vzduchu pohybující se jedním směrem, a to spolehlivě a jednotně, dostatečnou rychlostí, aby byl schopen opakovaně odnášet částice pryč od kritického prostoru zpracování nebo testování.

Jednotka jednosměrného proudění vzduchu (Unidirectional Airflow Unit, UDAF) – skříň, do které je přiváděn filtrovaný jednosměrně proudící vzduch (dříve označovaná jako jednotka laminárního proudění vzduchu neboli LAF).

Nejhorší případ (Worst case) – soubor podmínek zahrnujících okolnosti a limity zpracování, včetně těch, které uvádějí standardní operační postupy, jež představují nejvyšší pravděpodobnost selhání procesu nebo přípravku (ve srovnání s ideálními podmínkami). Takovéto podmínky mají nejvyšší potenciál způsobit selhání přípravku nebo procesu, i když ne vždy k takovému selhání dojde.

Vodní systém (Water system) – systém výroby, uchovávání a rozvodů vody, obvykle vyhovující konkrétnímu lékopisnému stupni (např. čištěná voda a voda na injekce (WFI)).

Z-hodnota (Z-value) – teplotní rozdíl, který vede k 10násobné změně D-hodnoty biologických indikátorů.