



ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

27 Οκτωβρίου 2023

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Αρ. Φύλλου 6215

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθμ. απόφ. Ο-53/6η/26.7.2023

Τροποποίηση της υπ' αρ. 0-833/18η/6-10-2008 απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ «Καθορισμός των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις "Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης"» (Β' 135/2009), όπως έχει τροποποιηθεί από τις υπ' αρ.: 1) 23022 (Β' 779/2009), 2) 69251 (Β' 2255/2009), 3) 62060 (Β' 1586/2010), 4) 0-209/7 (Β' 2115/2011), 5) 0-379/73η (Β' 1631/2012), 6) 0-9/1η/21-1-2013 (Β' 351), 7) 0-156/3η/13-3-2014 (Β' 1200), 8) 0-379/12η/15-9-2014 (Β' 2857), 9) 0-121/3η/27-4-2015 (Β' 978), 10) 0-347/10η/4-11-2015 (Β' 2961), 11) 0-528/3η/8-4-2016 (Β' 1076), 12) 0-31/3η/8-3-2019 (Β' 2072) και 13) 0-266/11η/5-8-2022 (Β' 4985) αποφάσεις.

ΤΟ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις των περ. β) και δ) της παρ. 1 και της παρ. 10 του άρθρου 3 και του άρθρου 2 του ν. 1316/1983

(Α' 3), όπως το τελευταίο αντικαταστάθηκε με το άρθρο 1 του ν. 1965/1991 (Α' 146).

2. Την περ. 6 της παρ. Ι του άρθρου 6 του ν. 1316/1983 (Α' 3), όπως αντικαταστάθηκε από την περ. 2 του άρθρου 25 του ν. 3730/2008 (Α' 262).

3. Τις διατάξεις της υπό στοιχεία Δ.ΥΓ.3α/Γ.Π. 32221/2023 (Β' 1049) απόφασης περί Εναρμόνισης Της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2001/83/ΕΚ.

4. Τις διατάξεις της υπό στοιχεία Δ3(α)/14709 (Β' 1152/2018) απόφασης περί Προσαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2017/1572.

5. Τις διατάξεις των Κανονισμών (ΕΕ) 2019/5 και 2019/6.

6. Την υπό στοιχεία Τ.Ε. 12/2023 εισήγηση του Τμήματος Επιθεώρησης του ΕΟΦ.

7. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζει:

1. Εγκρίνει την τροποποίηση της υπ' αρ. 0-833/18η/6-10-2008 απόφασης του ΔΣ/ΕΟΦ, όπως ισχύει, με την αντικατάσταση του Παραρτήματος 1.

2. Καταργεί την υπ' αρ. 23022/2009 (Β' 779) απόφαση του ΔΣ/ΕΟΦ.

3. Τη δημοσίευση της νέας απόφασης στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Παράρτημα 1: Παραγωγή Στείρων Προϊόντων
Χάρτης εγγράφου

Αριθμός Ενότητας	Γενική επισκόπηση
1. Πεδίο Εφαρμογής	Περιλαμβάνει επιπρόσθετους τομείς (εκτός των στείρων προϊόντων) όπου μπορούν να εφαρμοστούν οι γενικές αρχές του παραρτήματος.
2. Αρχή	Γενικές αρχές, όπως αυτές εφαρμόζονται στην παραγωγή των στείρων προϊόντων.
3. Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας (ΦΣΠ).	Επισημαίνει τις ειδικές απαιτήσεις του Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας για τα στείρα προϊόντα.
4. Εγκαταστάσεις	Γενικές οδηγίες αναφορικά με τις ειδικές ανάγκες σχεδιασμού των εγκαταστάσεων και οδηγίες για τον έλεγχο καταλληλότητας των εγκαταστάσεων συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης της Τεχνολογίας Φραγμού.
5. Εξοπλισμός	Γενικές οδηγίες για τον σχεδιασμό και τη λειτουργία του εξοπλισμού.
6. Υποστηρικτικά Συστήματα	Οδηγίες σχετικά με τις ειδικές απαιτήσεις για τα υποστηρικτικά συστήματα (π.χ. νερό, αέρια και κενό).
7. Προσωπικό	Οδηγίες σχετικά με την εξειδικευμένη εκπαίδευση και γνώση, καθώς και τα προσόντα που απαιτούνται. Επίσης παρέχονται οδηγίες σχετικά με την καταλληλότητα του προσωπικού.

8. Παραγωγή και εξειδικευμένες τεχνολογίες	Οδηγίες σχετικά με τις προσεγγίσεις που ακολουθούνται στις διεργασίες άσηπτης παραγωγής και τις διεργασίες αποστείρωσης προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη. Οδηγίες για προσεγγίσεις σχετικά με την αποστείρωση των προϊόντων, του εξοπλισμού και των εξαρτημάτων συσκευασίας. Επίσης, οδηγίες και για διαφορετικές τεχνολογίες, όπως η λυοφιλοποίηση και η τεχνολογία Διαμόρφωσης-Πλήρωσης - Σφράγισης (FFS), όπου εφαρμόζονται ειδικές απαιτήσεις.
9. Περιβαλλοντική παρακολούθηση και παρακολούθηση της διεργασίας	Η παρούσα ενότητα διαφέρει από τις οδηγίες που δίνονται στην ενότητα 4 στο ότι οι οδηγίες εδώ εφαρμόζονται στη συνήθη συνεχιζόμενη παρακολούθηση σε σχέση με τον σχεδιασμό των συστημάτων, τον ορισμό ορίων συναγερμού και αντίδρασης καθώς και την ανασκόπηση των τάσεων των δεδομένων. Στην ενότητα αυτή παρατίθενται επίσης οδηγίες πάνω στις απαιτήσεις της Διεργασίας Άσηπτης Προσομοίωσης (APS).
10. Έλεγχος Ποιότητας (QC)	Οδηγίες πάνω σε ορισμένες από τις ειδικές απαιτήσεις του ελέγχου ποιότητας σχετικά με τα στείρα προϊόντα.
11. Γλωσσάριο	Επεξήγηση ειδικής ορολογίας.

1 Πεδίο Εφαρμογής

Η παραγωγή στείρων προϊόντων καλύπτει ένα ευρύ φάσμα από διάφορους τύπους στείρων προϊόντων (δραστικές ουσίες, έκδοχα, πρωτογενή υλικά συσκευασίας και τελικά προϊόντα), από μεγέθη συσκευασίας (από μία μονάδα έως πολλαπλές μονάδες), από διεργασίες (από συστήματα υψηλά αυτοματοποιημένα έως χειροκίνητες διεργασίες) και από τεχνολογίες (π.χ. βιοτεχνολογία, κλασικά συστήματα παραγωγής μικρών μορίων και κλειστά συστήματα). Το παράρτημα αυτό παρέχει τις γενικές οδηγίες που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τον σχεδιασμό και τον έλεγχο των εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού, των συστημάτων και των διαδικασιών για την παραγωγή όλων των στείρων προϊόντων εφαρμόζοντας και τις Αρχές Διαχείρισης του Κινδύνου στην Ποιότητα (Quality Risk Management, QRM), προκειμένου να διασφαλιστεί η αποφυγή τόσο της μικροβιακής και σωματιδιακής επιμόλυνσης όσο και της επιμόλυνσης από ενδοτοξίνες/πυρετογόνα στο τελικό προϊόν.

Η Διαχείριση Κινδύνου στην Ποιότητα εφαρμόζεται στο παρόν έγγραφο στην ολότητά του, και γι' αυτό κανονικά δεν θα αναφέρεται σε συγκεκριμένες παραγράφους. Όπου έχουν καθοριστεί συγκεκριμένα όρια ή συχνότητες ή εύρη τιμών, θα πρέπει να θεωρούνται ως η κατ' ελάχιστον απαίτηση. Αναφέρονται λόγω ιστορικής κανονιστικής εμπειρίας, θεμάτων που έχουν αναγνωριστεί και έχουν επίδραση στην ασφάλεια των ασθενών.

Ο σκοπός του Παραρτήματος είναι να παράσχει τις οδηγίες για την παραγωγή των στείρων προϊόντων. Ωστόσο, κάποιες από τις αρχές και τις οδηγίες, όπως επί παραδείγματι η Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης, ο σχεδιασμός των εγκαταστάσεων, η ταξινόμηση των καθαρών δωματίων, ο έλεγχος καταλληλότητας, η επικύρωση αξιοπιστίας, η παρακολούθηση και η ενδυσία του προσωπικού, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να υποστηρίξουν την παραγωγή άλλων προϊόντων που δεν προορίζονται να είναι στείρα, όπως π.χ. ορισμένων υγρών, κρεμών, αλοιφών και βιολογικών ενδιάμεσων προϊόντων χαμηλού μικροβιακού φορτίου, αλλά για τα οποία ο έλεγχος και η ελαχιστοποίηση της επιμόλυνσης από μικρόβια, σωματίδια, ενδοτοξίνες/πυρετογόνα αποτελεί σημαντικό παράγοντα. Στις περιπτώσεις αυτές που ο παραγωγός επιλέγει να εφαρμόσει τις παρούσες οδηγίες σε μη στείρα προϊόντα, θα πρέπει σαφώς να αναφέρει ποιες αρχές έχουν εφαρμοστεί και να αναγνωρίζει ότι η συμμόρφωση με αυτές θα πρέπει να επιδεικνύεται.

2 Αρχή

2.1 Η παραγωγή των στείρων προϊόντων υπόκειται σε ειδικές απαιτήσεις προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος επιμόλυνσης από μικρόβια, σωματίδια και ενδοτοξίνες/πυρετογόνα. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι ακόλουθοι σημαντικοί τομείς:

i. Η εγκατάσταση, ο εξοπλισμός και οι διεργασίες θα πρέπει να είναι κατάλληλα σχεδιασμένα, να έχουν αξιολογηθεί ως κατάλληλα και/ή να έχουν επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία, και όπου εφαρμόζεται, να υπόκεινται σε συνεχιζόμενη επαλήθευση, σύμφωνα με τα σχετικά κεφάλαια των Κανόνων Καλής Παραγωγής (ΚΚΠ). Η χρήση κατάλληλων τεχνολογιών (όπως π.χ. Συστήματα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS), συστήματα απομόνωσης, ρομποτικά συστήματα, ταχείες/εναλλακτικές μέθοδοι και συστήματα συνεχούς παρακολούθησης) θα πρέπει να εξετάζεται για την ενίσχυση της προστασίας των προϊόντων από πιθανές εξωτερικές πηγές επιμόλυνσης από ενδοτοξίνες/πυρετογόνα, σωματιδιακή και μικροβιακή επιμόλυνση, όπως για παράδειγμα από το προσωπικό, από τα υλικά και τον περιβάλλοντα χώρο, και να συντελεί στην γρήγορη ανίχνευση των πιθανών επιμολυντών στο περιβάλλον και στο προϊόν.

ii. Το προσωπικό θα πρέπει να έχει επαρκή προσόντα και εμπειρία, εκπαίδευση και συμπεριφορά και ειδικότερα σε ότι αφορά τις αρχές προστασίας των στείρων προϊόντων κατά τη διάρκεια των διεργασιών της παραγωγής, της συσκευασίας και της διανομής.

iii. Οι διεργασίες και τα συστήματα παρακολούθησης για την παραγωγή των στείρων προϊόντων θα πρέπει να σχεδιάζονται, να τίθενται σε λειτουργία, να ελέγχονται ως προς την καταλληλότητα, να παρακολουθούνται και να ανασκοπούνται τακτικά από προσωπικό με κατάλληλες γνώσεις της διεργασίας, της μηχανικής και της μικροβιολογίας.

iv. Οι πρώτες ύλες και τα υλικά συσκευασίας θα πρέπει να ελέγχονται επαρκώς και να δοκιμάζονται ώστε να διασφαλίζεται ότι το μικροβιακό φορτίο και το φορτίο ενδοτοξινών/πυρετογόνων που φέρουν είναι σε τέτοιο επίπεδο ώστε να θεωρούνται κατάλληλα για χρήση.

2.2 Οι διεργασίες, ο εξοπλισμός, οι εγκαταστάσεις και οι παραγωγικές δραστηριότητες θα πρέπει να διαχει-

ρίζονται σύμφωνα με τις αρχές Διαχείρισης Κινδύνου στην Ποιότητα, ώστε να παρέχεται ένα προληπτικό μέσο αναγνώρισης, επιστημονικής αξιολόγησης και ελέγχου των πιθανών κινδύνων για την ποιότητα. Όταν χρησιμοποιούνται εναλλακτικές προσεγγίσεις, αυτές θα πρέπει να υποστηρίζονται από κατάλληλη αιτιολόγηση, αξιολόγηση και ελαχιστοποίηση του κινδύνου και να πληρούν το σκοπό του παρόντος Παραρτήματος.

Καταρχήν, οι προτεραιότητες της Διαχείρισης Κινδύνου στην Ποιότητα θα πρέπει να περιλαμβάνουν τον κατάλληλο σχεδιασμό της εγκατάστασης, του εξοπλισμού και των διεργασιών, στη συνέχεια την εφαρμογή των σωστά σχεδιασμένων διαδικασιών και τελικά την εφαρμογή των συστημάτων παρακολούθησης ως το τελικό στοιχείο που καταδεικνύει ότι ο σχεδιασμός και οι διαδικασίες έχουν εφαρμοστεί σωστά και συνεχίζουν να εκτελούνται σε συμφωνία με τα αναμενόμενα. Η παρακολούθηση ή ο εργαστηριακός έλεγχος από μόνα τους δεν διασφαλίζουν την επίτευξη της στεριότητας.

2.3 Θα πρέπει να εφαρμόζεται μία Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης σε όλη την εγκατάσταση, προκειμένου να καθορίζει όλα τα κρίσιμα σημεία ελέγχου και να αξιολογεί την αποτελεσματικότητα όλων των ελέγχων (σχεδιασμού, διαδικασιών, τεχνικών και οργανωτικών) και των μέτρων παρακολούθησης που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του κινδύνου στην ποιότητα και την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος. Η συνδυαστική Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης θα πρέπει να καθιστά εύρωστη την διασφάλιση αποφυγής επιμόλυνσης. Η Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης θα πρέπει να επανεξετάζεται ενεργά και, κατά περίπτωση, να ενημερώνεται και να οδηγεί σε συνεχή βελτίωση των μεθόδων παραγωγής και ελέγχου. Η αποτελεσματικότητά της θα πρέπει να αποτελεί μέρος της περιοδικής ανασκόπησης της διοίκησης. Όπου υπάρχουν ήδη συστήματα ελέγχου τα οποία διαχειρίζονται κατάλληλα, αυτά ενδέχεται να μην απαιτείται να αντικατασταθούν αλλά θα πρέπει να αναφέρονται στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης και οι σχετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστημάτων να είναι πλήρως κατανοητές.

2.4 Ο έλεγχος της επιμόλυνσης και οι ενέργειες που θα γίνουν για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επιμόλυνσης από μικροβιακές, σωματιδιακές πηγές ή από πηγές επιμόλυνσης από ενδοτοξίνες/πυρετογόνα, περιλαμβάνουν μια σειρά από αλληλένδετες ενέργειες και μέτρα. Αυτά κανονικά αξιολογούνται, ελέγχονται και παρακολουθούνται μεμονωμένα, αλλά θα πρέπει να αξιολογείται και η συλλογική τους αποτελεσματικότητα.

2.5 Η ανάπτυξη της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης απαιτεί λεπτομερή γνώση τόσο σε τεχνικά θέματα όσο και σε θέματα διεργασιών. Πιθανές πηγές επιμόλυνσης αποδίδονται σε μικροβιακά και κυτταρικά υπολείμματα (π.χ. πυρετογόνα, ενδοτοξίνες) καθώς και σωματίδια (π.χ. γυαλί και άλλα ορατά ή μη-ορατά σωματίδια).

Τα στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον σχεδιασμό της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης θα πρέπει να περιλαμβάνουν (χωρίς να περιορίζονται τα κάτωθι):

i. Σχεδιασμό τόσο της εγκατάστασης όσο και των διε-

ργασιών συμπεριλαμβανομένης της σχετικής τεκμηρίωσης.

ii. Εγκαταστάσεις και εξοπλισμό.

iii. Προσωπικό.

iv. Υποστηρικτικά συστήματα.

v. Ελέγχους πρώτων υλών - συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων κατά τη διεργασία (in-process controls).

vi. Περιέκτες προϊόντος και πώματα.

vii. Έγκριση προμηθευτών -, όπως π.χ. προμηθευτών βασικών υλικών, αποστείρωσης υλικών και συστημάτων μιας χρήσης (SUS) και παρόχους κρίσιμων υπηρεσιών.

viii. Διαχείριση της ανάθεσης δραστηριοτήτων σε τρίτους και διαθεσιμότητα/μεταφορά κρίσιμων πληροφοριών μεταξύ των μερών, π.χ. υπηρεσίες αποστείρωσης με συμβόλαιο.

ix. Διαχείριση κινδύνου της διεργασίας.

x. Επικύρωση της αξιοπιστίας της διεργασίας.

xi. Επικύρωση της αξιοπιστίας των διεργασιών αποστείρωσης.

xii. Προληπτική συντήρηση - συντήρηση εξοπλισμού, υποστηρικτικών συστημάτων, εγκαταστάσεων (προγραμματισμένη και έκτακτη συντήρηση) κατά τέτοιο τρόπο που να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχει επιπρόσθετος κίνδυνος επιμόλυνσης.

xiii. Καθαρισμό και απολύμανση.

xiv. Συστήματα παρακολούθησης - συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της καταλληλότητας εισαγωγής επιστημονικά έγκυρων εναλλακτικών μεθόδων που βελτιστοποιούν την ανίχνευση περιβαλλοντικής επιμόλυνσης.

xv. Μηχανισμούς πρόληψης - ανάλυση τάσεων, λεπτομερή διερεύνηση, προσδιορισμό της αιτίας, διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) και την ανάγκη για ολοκληρωμένα εργαλεία διερεύνησης.

xvi. Συνεχή βελτίωση βασιζόμενη σε πληροφορίες που προκύπτουν από τα αναφερόμενα ανωτέρω.

2.6 Η Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη όλα τα στοιχεία ελέγχου επιμόλυνσης με συνεχή και περιοδική ανασκόπηση που οδηγεί σε επικαιροποιήσεις εντός του φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας κατά περίπτωση. Αλλαγές στα ισχύοντα συστήματα θα πρέπει να αξιολογούνται για τυχόν επιπτώσεις στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης πριν και μετά την εφαρμογή τους.

2.7 Ο παραγωγός θα πρέπει να λαμβάνει όλα τα απαραίτητα μέτρα και τις προφυλάξεις ώστε να διασφαλίζει τη στεριότητα των παραγόμενων προϊόντων στις εγκαταστάσεις του. Η στεριότητα και οι άλλες παράμετροι ποιότητας δεν πρέπει να βασίζονται αποκλειστικά και μόνο σε οποιαδήποτε τελική διεργασία ή στον εργαστηριακό έλεγχο του τελικού προϊόντος.

3 Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας (ΦΣΠ)

3.1 Η παραγωγή στείρων προϊόντων είναι μια σύνθετη δραστηριότητα που απαιτεί ειδικούς ελέγχους και μέτρα ώστε να διασφαλιστεί η ποιότητα των παραγόμενων προϊόντων. Συνεπώς το Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας του παραγωγού θα πρέπει να περιλαμβάνει και να καλύπτει τις ειδικές αυτές απαιτήσεις της παραγωγής στείρων προϊόντων και να διασφαλίζει ότι όλες οι δραστηριότητες ελέγχονται αποτελεσματικά, έτσι ώστε ο κίνδυνος επιμόλυνσης από μικρόβια, σωματίδια και

ενδοτοξίνες/πυρετογόνα να ελαχιστοποιείται στα στείρα προϊόντα. Επιπλέον των απαιτήσεων του Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας που περιγράφονται λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 1 των ΚΚΠ, το Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας θα πρέπει επίσης να διασφαλίζει για την παραγωγή των στείρων προϊόντων ότι:

i. Ένα αποτελεσματικό σύστημα διαχείρισης κινδύνου θα εφαρμόζεται σε όλες τις πτυχές του κύκλου ζωής του προϊόντος με στόχο την ελαχιστοποίηση της μικροβιακής επιμόλυνσης και τη διασφάλιση της ποιότητας των παραγόμενων στείρων προϊόντων.

ii. Ο παραγωγός διαθέτει επαρκή γνώση και εξειδίκευση ως προς τα προϊόντα που παράγονται και τον εξοπλισμό, τη μηχανική και τις μεθόδους παραγωγής που χρησιμοποιούνται και τα οποία επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος.

iii. Η ανάλυση της αιτίας στην περίπτωση αστοχίας μιας διαδικασίας, διεργασίας ή εξοπλισμού πραγματοποιείται με τέτοιο τρόπο ώστε ο κίνδυνος για το προϊόν να εντοπίζεται και να κατανοείται σωστά, ώστε να εφαρμόζονται οι κατάλληλες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA).

iv. Η διαχείριση του κινδύνου εφαρμόζεται τόσο στην ανάπτυξη όσο και στην διατήρηση της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης, για τον εντοπισμό, την αξιολόγηση, τη μείωση/εξάλειψη (όπου εφαρμόζεται) και τον έλεγχο των κινδύνων επιμόλυνσης. Η διαχείριση κινδύνου θα πρέπει να τεκμηριώνεται και να περιλαμβάνει την αιτιολόγηση των αποφάσεων που λαμβάνονται σε σχέση με τη μείωση του κινδύνου και την αποδοχή του υπολειπόμενου κινδύνου.

v. Η ανώτερη διοίκηση θα πρέπει να επιβλέπει αποτελεσματικά την κατάσταση ελέγχου σε όλη την εγκατάσταση και καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος. Το αποτέλεσμα της διαχείρισης κινδύνου πρέπει να ανασκοπείται τακτικά, ως μέρος της συνεχιζόμενης διαχείρισης της ποιότητας, κατά τη διάρκεια των αλλαγών, σε περίπτωση ενός σημαντικού έκτακτου προβλήματος και κατά τη διάρκεια της περιοδικής ανασκόπησης της ποιότητας του προϊόντος.

vi. Οι διεργασίες που σχετίζονται με το τελικό στάδιο, την αποθήκευση και τη μεταφορά των στείρων προϊόντων δεν θα πρέπει να θέτουν σε κίνδυνο το στείρο προϊόν. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα: η ακεραιότητα του περιέκτη, ο κίνδυνος επιμόλυνσης και η αποφυγή της υποβάθμισης της ποιότητας, διασφαλίζοντας ότι τα προϊόντα αποθηκεύονται και διατηρούνται στις εγκεκριμένες συνθήκες αποθήκευσης.

vii. Τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την πιστοποίηση/αποδέσμευση των στείρων προϊόντων έχουν κατάλληλη πρόσβαση σε πληροφορίες σχετικά με την παραγωγή και την ποιότητα των προϊόντων και διαθέτουν επαρκή γνώση και εμπειρία σχετικά με την παραγωγή στείρων προϊόντων και τα σχετιζόμενα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά τους. Αυτό γίνεται προκειμένου να μπορούν τα άτομα αυτά να προσδιορίσουν εάν τα στείρα προϊόντα έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές και διεργασίες και φέρουν την απαιτούμενη ποιότητα.

3.2 Όλες οι μη συμμορφώσεις, όπως για παράδειγμα αποτυχία στον έλεγχο στεριότητας, εκτός ορίων τιμές κατά την περιβαλλοντική παρακολούθηση ή αποκλίσεις από τις καθορισμένες διαδικασίες, θα πρέπει να διερευνώνται επαρκώς πριν από την πιστοποίηση/αποδέσμευση της παρτίδας. Η διερεύνηση θα πρέπει να μπορεί να προσδιορίσει την πιθανή επίδραση στη διεργασία και στην ποιότητα του προϊόντος και αν έχουν επηρεαστεί και άλλες διεργασίες ή παρτίδες. Ο λόγος συμπερίληψης ή εξαιρέσης ενός προϊόντος ή παρτίδας από τη διερεύνηση θα πρέπει να αιτιολογείται σαφώς και να καταγράφεται.

4 Εγκαταστάσεις

4.1 Η παραγωγή στείρων προϊόντων θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλα καθαρά δωμάτια, η είσοδος στα οποία θα πρέπει να γίνεται μέσω αποδυτηρίων, που λειτουργούν ως αεροφράκτες, για το προσωπικό και μέσω αεροφρακτών για τον εξοπλισμό και τα υλικά. Τα καθαρά δωμάτια και τα αποδυτήρια θα πρέπει να διατηρούνται σε κατάλληλο επίπεδο καθαρότητας και να τροφοδοτούνται με αέρα ο οποίος εισέρχεται στο δωμάτιο μέσω φίλτρων κατάλληλης απόδοσης. Οι έλεγχοι και η παρακολούθηση θα πρέπει να είναι επιστημονικά τεκμηριωμένοι και να αξιολογούν αποτελεσματικά την κατάσταση των περιβαλλοντικών συνθηκών των καθαρών δωματίων, των αεροφρακτών και των ανοιγμάτων διέλευσης.

4.2 Οι διάφορες εργασίες προετοιμασίας των εξαρτημάτων, του προϊόντος και της πλήρωσης θα πρέπει να εκτελούνται με κατάλληλα τεχνικά και λειτουργικά μέτρα διαχωρισμού, εντός του καθαρού δωματίου ή της εγκατάστασης προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν ανάμειξη και επιμόλυνση.

4.3 Τα Συστήματα Φραγμού Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS) ή τα συστήματα απομόνωσης είναι επωφελή για τη διασφάλιση των απαιτούμενων συνθηκών και την ελαχιστοποίηση της μικροβιακής επιμόλυνσης που σχετίζεται με άμεσες ανθρώπινες παρεμβάσεις στην κρίσιμη ζώνη. Η χρήση τους θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης. Οποιοσδήποτε εναλλακτικές προσεγγίσεις στη χρήση των RABS ή στη χρήση συστημάτων απομόνωσης θα πρέπει να αιτιολογούνται.

4.4 Για την παρασκευή στείρων προϊόντων υπάρχουν τέσσερις βαθμίδες καθαρού δωματίου/ζώνης.

Βαθμίδα Α: Η κρίσιμη ζώνη όπου εκτελούνται εργασίες υψηλού κινδύνου (π.χ. γραμμή άσηπτης επεξεργασίας, ζώνη πλήρωσης, δοχείο πωμάτων, ανοικτοί πρωτογενείς περιέκτες ή πραγματοποίηση άσηπτων συνδέσεων υπό την προστασία του πρώτου αέρα). Συνήθως, τέτοιες συνθήκες παρέχονται από μια προστατευτική τοπική ροή αέρα, όπως είναι οι σταθμοί εργασίας ροής αέρα μονής κατεύθυνσης εντός RABS ή συστημάτων απομόνωσης. Η διατήρηση της ροής αέρα μονής κατεύθυνσης θα πρέπει να καταδεικνύεται και να πιστοποιείται σε ολόκληρη την περιοχή της βαθμίδας Α. Η ανάγκη για άμεση παρέμβαση (π.χ. χωρίς την προστασία της τεχνολογίας φραγμών και θυρίδας γαντιών) στην περιοχή βαθμίδας Α από τους χειριστές, θα πρέπει να ελαχιστοποιείται από το σχεδιασμό

των εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού, των διεργασιών και των παραγωγικών διαδικασιών.

Βαθμίδα Β: Ο χώρος που περιβάλλει το καθαρό δωμάτιο βαθμίδας Α (εφόσον δεν πρόκειται για σύστημα απομόνωσης) όπου πραγματοποιείται άσηπτη προετοιμασία και πλήρωση. Οι διαφορικές πιέσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς.

Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται τεχνολογία απομόνωσης, μπορούν να υπάρχουν καθαρά δωμάτια βαθμίδας χαμηλότερης της Β (βλ. παράγραφο 4.20).

Βαθμίδα Γ και Δ: Πρόκειται για καθαρά δωμάτια που χρησιμοποιούνται για τη διεξαγωγή λιγότερο κρίσιμων σταδίων κατά την παραγωγή άσηπτα πληρωμένων στείρων προϊόντων ή ως περιβάλλον χώρος στην περίπτωση χρήσης συστημάτων απομόνωσης. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την προετοιμασία/πλήρωση προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη. (Βλ. ενότητα 8 για τις ειδικές λεπτομέρειες σχετικά με τις δραστηριότητες αποστείρωσης στον τελικό περιέκτη).

4.5 Στα καθαρά δωμάτια και στις κρίσιμες ζώνες, όλες οι εκτιθέμενες επιφάνειες θα πρέπει να είναι λείες, αδιάπεραστες και χωρίς ραγίσματα, ώστε να ελαχιστοποιείται η απελευθέρωση ή συσσώρευση σωματιδίων ή μικροοργανισμών.

4.6 Για να μειωθεί η συσσώρευση σκόνης και να διευκολυνθεί ο καθαρισμός, δεν θα πρέπει να υπάρχουν εσοχές που είναι δύσκολο να καθαριστούν αποτελεσματικά, επομένως οι προεξοχές, τα ράφια, τα ερμάρια και ο εν γένει εξοπλισμός θα πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο. Οι πόρτες θα πρέπει να είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να αποφεύγονται οι εσοχές που δεν μπορούν να καθαριστούν. Οι συρόμενες πόρτες καλό είναι να αποφεύγονται για τον ίδιο λόγο.

4.7 Τα υλικά των καθαρών δωματίων, τόσο αυτά που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή του δωματίου όσο και για τα αντικείμενα που θα χρησιμοποιούνται εντός του δωματίου, θα πρέπει να επιλέγονται έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η παραγωγή των σωματιδίων και να επιτρέπεται η επαναλαμβανόμενη εφαρμογή καθαριστικών, απολυμαντικών και σποριοκτόνων παραγόντων, όπου απαιτείται.

4.8 Οι οροφές θα πρέπει να σχεδιάζονται και να σφραγίζονται έτσι ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση από τον υπερκείμενο κενό χώρο.

4.9 Οι νεροχύτες και οι αποχετεύσεις θα πρέπει να απαγορεύονται στις περιοχές βαθμίδας Α και Β. Σε άλλα καθαρά δωμάτια, θα πρέπει να τοποθετούνται αεροθραύστες μεταξύ του μηχανήματος ή του νεροχύτη και των αποχετεύσεων. Οι αποχετεύσεις δαπέδου στα μικρότερης βαθμίδας καθαρά δωμάτια θα πρέπει να είναι εφοδιασμένες με παγίδες ή στεγανοποιημένους υδραυλικούς συνδέσμους έτσι ώστε να αποτρέπεται η ανάδρομη ροή. Επίσης θα πρέπει να καθαρίζονται, να απολυμαίνονται και να συντηρούνται τακτικά.

4.10 Η μεταφορά εξοπλισμού και υλικών μέσα και έξω από τα καθαρά δωμάτια και τις κρίσιμες ζώνες αποτελεί μία από τις πιθανότερες αιτίες επιμόλυνσης. Οποιοσδήποτε δραστηριότητες, που ενδέχεται να θέσουν σε κίνδυνο την καθαρότητα των καθαρών δωματίων ή της

κρίσιμης ζώνης, θα πρέπει να αξιολογούνται και εάν δεν μπορούν να εξαλειφθούν, θα πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλοι έλεγχοι.

4.11 Η μεταφορά υλικών, εξοπλισμού και εξαρτημάτων σε χώρους βαθμίδας Α ή Β θα πρέπει να πραγματοποιείται μέσω μιας διεργασίας μονής κατεύθυνσης. Όπου είναι δυνατόν, τα προς μεταφορά είδη θα πρέπει να αποστειρώνονται και να εισέρχονται στους χώρους αυτούς μέσω διπλόθυρων αποστειρωτών (π.χ. μέσω διπλόθυρου αυτόκαυστου ή φούρνου/τούνελ αποπυρετογόνωσης) σφραγισμένων στον τοίχο. Όπου δεν είναι δυνατή η αποστείρωση κατά τη μεταφορά, θα πρέπει να επικυρώνεται για την αξιοπιστία της και να εφαρμόζεται, μια διαδικασία που θα επιτυγχάνει τον ίδιο σκοπό της αποτροπής εισαγωγής επιμόλυνσης, (π.χ. με τη χρήση μιας αποτελεσματικής διεργασίας απολύμανσης κατά τη μεταφορά, συστήματα ταχείας μεταφοράς για τα συστήματα απομόνωσης ή ένα φίλτρο κατακράτησης βακτηρίων για τα υγρά ή αέρια υλικά). Η απομάκρυνση των ειδών από τους χώρους βαθμίδων Α και Β (π.χ. υλικών, αποβλήτων, περιβαλλοντικών δειγμάτων) θα πρέπει να πραγματοποιείται με ξεχωριστή διεργασία μονής κατεύθυνσης. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να εξετάζεται, βάσει διαδικασίας, χρονικός διαχωρισμός μετακίνησης (εισερχόμενο/εξερχόμενο υλικό) και να εφαρμόζονται οι απαραίτητοι έλεγχοι για την αποφυγή πιθανής επιμόλυνσης των εισερχομένων ειδών.

4.12 Οι αεροφράκτες θα πρέπει να σχεδιάζονται και να χρησιμοποιούνται για να παρέχουν φυσικό διαχωρισμό με σκοπό την ελαχιστοποίηση της μικροβιακής και σωματιδιακής επιμόλυνσης των διαφορετικών περιοχών και η μετακίνηση των υλικών και του προσωπικού μεταξύ δωματίων διαφορετικών βαθμίδων καθαρότητας θα πρέπει να γίνεται μέσω αυτών. Όπου είναι δυνατόν, οι αεροφράκτες για τη μετακίνηση του προσωπικού θα πρέπει να διαχωρίζονται από εκείνους για τη μετακίνηση υλικών. Όπου αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να εξετάζεται χρονικός διαχωρισμός μετακίνησης (προσωπικού/υλικών) βάσει διαδικασίας. Οι αεροφράκτες θα πρέπει να σαρώνονται αποτελεσματικά με φιλτραρισμένο αέρα για να διασφαλιστεί ότι διατηρείται η βαθμίδα του καθαρού δωματίου. Το τελικό στάδιο του αεροφράκτη στην κατάσταση ετοιμότητας θα πρέπει να είναι της ίδιας βαθμίδας καθαρότητας (ζώντα και ολικά σωματίδια) με το καθαρό δωμάτιο στο οποίο οδηγεί. Η χρήση διακριτών αποδυτηρίων για την είσοδο και την έξοδο από την περιοχή βαθμίδας Β είναι επιθυμητή. Όπου αυτό δεν είναι εφικτό, θα πρέπει να εξετάζεται χρονικός διαχωρισμός των δραστηριοτήτων (εισόδου/εξόδου) βάσει διαδικασίας. Όταν η Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης υποδεικνύει ότι ο κίνδυνος επιμόλυνσης είναι υψηλός, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χωριστά αποδυτήρια για την είσοδο και την έξοδο από τις περιοχές παραγωγής.

Οι αεροφράκτες θα πρέπει να σχεδιάζονται ως εξής:

ι. Αεροφράκτες Προσωπικού: Περιοχές αυξανόμενης καθαρότητας που χρησιμοποιούνται για την είσοδο του προσωπικού (π.χ. από περιοχή βαθμίδας Δ σε περιοχή βαθμίδας Γ σε περιοχή βαθμίδας Β). Γενικά εγκαταστάσεις πλυσίματος χεριών θα πρέπει να βρίσκονται στο

πρώτο στάδιο του δωματίου αλλαγής ενδυμασίας και όχι σε δωμάτια αλλαγής ενδυμασίας που έχουν άμεση πρόσβαση σε περιοχή βαθμίδας Β.

ii. Αεροφράκτες Υλικών: χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά υλικών και εξοπλισμού.

· Μόνο τα υλικά και ο εξοπλισμός που έχουν συμπεριληφθεί σε εγκεκριμένη λίστα και έχουν αξιολογηθεί κατά την επικύρωση αξιοπιστίας της διεργασίας μεταφοράς, θα πρέπει να μεταφέρονται σε περιοχές βαθμίδας Α ή βαθμίδας Β μέσω αεροφράκτη ή ανοιγμάτων διέλευσης. Ο εξοπλισμός και τα υλικά (που προορίζονται για χρήση σε περιοχή βαθμίδας Α) θα πρέπει να προστατεύονται κατά τη μεταφορά τους μέσω της περιοχής βαθμίδας Β. Μη εγκεκριμένα είδη για τα οποία απαιτείται μεταφορά θα πρέπει να προ-εγκρίνονται κατ' εξαίρεση. Θα πρέπει να εφαρμόζονται και να καταγράφονται κατάλληλη αξιολόγηση κινδύνου και μέτρα περιορισμού σύμφωνα με τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης του παραγωγού που θα πρέπει να περιλαμβάνουν συγκεκριμένο πρόγραμμα απολύμανσης και παρακολούθησης, εγκεκριμένο από το τμήμα διασφάλισης ποιότητας.

· Τα ανοίγματα διέλευσης θα πρέπει να σχεδιάζονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να παρέχουν προστασία σε περιβάλλον υψηλότερης βαθμίδας για παράδειγμα με αποτελεσματική σάρωση με ενεργή παροχή φιλτραρισμένου αέρα.

· Η κίνηση των υλικών ή του εξοπλισμού από περιοχή χαμηλότερης βαθμίδας ή αδιαβάθμητη προς καθαρές περιοχές υψηλότερης βαθμίδας θα πρέπει να υπόκειται σε καθαρισμό και απολύμανση ανάλογα με τον κίνδυνο και σε συμφωνία με τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

4.13 Οι θύρες εισόδου και εξόδου των ανοιγμάτων διέλευσης και των αεροφρακτών (για τα υλικά και το προσωπικό) δεν θα πρέπει να ανοίγονται ταυτόχρονα. Για τους αεροφράκτες που οδηγούν σε περιοχές βαθμίδας Α και βαθμίδας Β, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα σύστημα με αλληλοσυνδεόμενες θύρες. Για τους αεροφράκτες που οδηγούν σε περιοχές βαθμίδας Γ και Δ, θα πρέπει να λειτουργεί τουλάχιστον ένα οπτικό και/ή ηχητικό σύστημα προειδοποίησης. Όπου απαιτείται να διατηρηθεί ο διαχωρισμός της περιοχής, θα πρέπει να καθοριστεί μια χρονική καθυστέρηση μεταξύ του κλεισίματος και του ανοίγματος των αλληλοσυνδεόμενων θυρών.

4.14 Τα καθαρά δωμάτια θα πρέπει να τροφοδοτούνται με φιλτραρισμένο αέρα που διατηρεί θετική πίεση και/ή ροή αέρα σε σχέση με το περιβάλλοντα χώρο χαμηλότερης βαθμίδας σε όλες τις συνθήκες λειτουργίας και θα πρέπει να σαρώνει αποτελεσματικά όλη την περιοχή. Τα παρακείμενα δωμάτια διαφορετικών βαθμίδων θα πρέπει να έχουν διαφορά πίεσης αέρα τουλάχιστον 10 Pascal (ενδεικτική τιμή). Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην προστασία της κρίσιμης ζώνης. Οι συστάσεις σχετικά με τις παροχές αέρα και τις πιέσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθούν όταν απαιτείται να περιοριστούν ορισμένα υλικά (π.χ. παθογόνα, υψηλής τοξικότητας ή ραδιενεργά προϊόντα ή ζώντα ιογενή ή βακτηριακά υλικά). Η τροποποίηση μπορεί να περιλαμβάνει αεροφράκτες με θετική ή αρνητική πίεση που εμποδίζουν τα επικίνδυνα αυτά υλικά να επιμολύνουν τις γύρω περιο-

χές. Η απομάκρυνση επιμόλυνσης (decontamination) των εγκαταστάσεων (π.χ. των καθαρών δωματίων και των συστημάτων θέρμανσης, εξαερισμού και κλιματισμού (HVAC)) και η επεξεργασία του αέρα που απάγεται από μια καθαρή περιοχή, μπορεί να είναι απαραίτητη για ορισμένες εργασίες. Όπου ο περιορισμός απαιτεί ροή αέρα προς μια κρίσιμη ζώνη, η πηγή του αέρα πρέπει να είναι από περιοχή ίδιας ή υψηλότερης βαθμίδας.

4.15 Τα σχέδια ροής του αέρα μέσα στα καθαρά δωμάτια και ζώνες θα πρέπει να απεικονίζονται ώστε να καταδεικνύεται ότι δεν υπάρχει εισροή από περιοχές χαμηλότερης βαθμίδας σε περιοχές υψηλότερης βαθμίδας και ότι ο αέρας δεν κινείται από λιγότερο καθαρές περιοχές (όπως το πάτωμα) ή από χειριστές ή από εξοπλισμό που μπορεί να μεταφέρει επιμόλυνση σε περιοχές υψηλότερης βαθμίδας. Όπου απαιτείται ροή αέρα μονής κατεύθυνσης, θα πρέπει να πραγματοποιούνται μελέτες απεικόνισης της ροής για να διασφαλίζεται η συμμόρφωση, (βλέπε παραγράφους 4.4 & 4.19). Όταν μετά την πλήρωση, τα κλειστά προϊόντα μεταφέρονται σε παρακείμενο καθαρό δωμάτιο χαμηλότερης βαθμίδας μέσω ενός μικρού σημείου εξόδου, οι μελέτες απεικόνισης της ροής του αέρα θα πρέπει να καταδεικνύουν ότι ο αέρας δεν εισέρχεται από τα καθαρά δωμάτια χαμηλότερης βαθμίδας σε περιοχή βαθμίδας Β. Όπου η κίνηση του αέρα φαίνεται να αποτελεί κίνδυνο επιμόλυνσης για την καθαρή περιοχή ή την κρίσιμη ζώνη, θα πρέπει να εφαρμόζονται διορθωτικές ενέργειες, όπως η βελτίωση του σχεδιασμού. Θα πρέπει να διεξάγονται μελέτες απεικόνισης του σχεδίου ροής αέρα τόσο σε κατάσταση ετοιμότητας όσο και σε κατάσταση λειτουργίας (π.χ. προσομοίωση παρεμβάσεων χειριστή). Οι βιντεοσκοπήσεις των σχεδίων ροής αέρα θα πρέπει να φυλάσσονται. Το αποτέλεσμα των μελετών απεικόνισης αέρα θα πρέπει να τεκμηριώνεται και να λαμβάνεται υπόψη κατά την κατάρτιση του προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης της εγκατάστασης.

4.16 Διατάξεις ένδειξης των διαφορών πίεσης του αέρα θα πρέπει να τοποθετούνται μεταξύ των καθαρών δωματίων και/ή μεταξύ των συστημάτων απομόνωσης και των χώρων που τα περιβάλλουν. Οι τιμές ρύθμισης και η κρισιμότητα των διαφορών πίεσης του αέρα θα πρέπει να εξετάζονται στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης. Οι διαφορές πίεσης του αέρα που αναγνωρίζονται ως κρίσιμες θα πρέπει να παρακολουθούνται και να καταγράφονται συνεχώς. Θα πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα προειδοποίησης για να υποδεικνύει και να ειδοποιεί άμεσα τους χειριστές για οποιαδήποτε αστοχία στην παροχή αέρα ή μείωση των διαφορών πίεσης αέρα (κάτω από τα καθορισμένα όρια για εκείνα που αναγνωρίζονται ως κρίσιμα). Το προειδοποιητικό σήμα δεν θα πρέπει να παρακάμπτεται χωρίς αξιολόγηση και θα πρέπει να υπάρχει μια διαδικασία που να περιγράφει τα βήματα που ακολουθούνται μετά από ένα προειδοποιητικό σήμα. Όπου ορίζονται καθυστερήσεις συναγερμού, αυτές θα πρέπει να αξιολογούνται και να αιτιολογούνται εντός της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης. Άλλες διαφορές πίεσης αέρα θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται και να καταγράφονται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

4.17 Οι εγκαταστάσεις θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να επιτρέπουν την παρατήρηση των παραγωγικών δραστηριοτήτων από την εξωτερική πλευρά των περιοχών βαθμίδας Α και Β (π.χ. μέσω παραθύρων ή απομακρυσμένων καμερών που να παρέχουν πλήρη εικόνα της περιοχής και των διεργασιών που επιτρέπουν την παρατήρηση και την επίβλεψη χωρίς να απαιτείται η είσοδος στον χώρο). Αυτή η απαίτηση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά το σχεδιασμό νέων εγκαταστάσεων ή κατά την ανακαίνιση των υφιστάμενων εγκαταστάσεων.

Τεχνολογίες Φραγμού

4.18 Τα συστήματα απομόνωσης ή τα Συστήματα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS), που αποτελούν διαφορετικές τεχνολογίες, καθώς και οι σχετικές διεργασίες, θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να παρέχουν προστασία μέσω του διαχωρισμού της βαθμίδας Α από τον περιβάλλοντα αυτής χώρο. Οι κίνδυνοι που προκύπτουν από την είσοδο ή την απομάκρυνση αντικειμένων κατά την διάρκεια της επεξεργασίας θα πρέπει να ελαχιστοποιούνται και να υποστηρίζονται από τεχνολογίες μεταφοράς υψηλής ικανότητας ή από επικυρωμένα ως προς την αξιοπιστία συστήματα που αποτρέπουν σθεναρά τη επιμόλυνση και είναι κατάλληλα για την αντίστοιχη τεχνολογία.

4.19 Ο σχεδιασμός της τεχνολογίας και των διεργασιών που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να διασφαλίζει ότι διατηρούνται οι κατάλληλες συνθήκες στην κρίσιμη ζώνη, για την προστασία του εκτεθειμένου προϊόντος κατά τη διάρκεια των εργασιών.

i. Συστήματα Απομόνωσης:

α. Ο σχεδιασμός των ανοιχτών συστημάτων απομόνωσης θα πρέπει να διασφαλίζει συνθήκες βαθμίδας Α με προστασία πρώτου αέρα στην κρίσιμη ζώνη και ροή αέρα μονής κατεύθυνσης που σαρώνει πάνω και μακριά από τα εκτεθειμένα προϊόντα κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας.

β. Ο σχεδιασμός των κλειστών συστημάτων απομόνωσης θα πρέπει να διασφαλίζει συνθήκες βαθμίδας Α με επαρκή προστασία για τα εκτεθειμένα προϊόντα κατά την διάρκεια της επεξεργασίας. Η ροή αέρα μπορεί να μην είναι πλήρως μονής κατεύθυνσης στα κλειστά συστήματα απομόνωσης όπου εκτελούνται απλές εργασίες. Ωστόσο, οποιαδήποτε τυρβώδης ροή αέρα δεν θα πρέπει να αυξάνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης του εκτεθειμένου προϊόντος. Όταν οι γραμμές επεξεργασίας περιλαμβάνονται σε κλειστά συστήματα απομόνωσης, θα πρέπει να διασφαλίζονται συνθήκες βαθμίδας Α με προστασία πρώτου αέρα στην κρίσιμη ζώνη και ροή αέρα μονής κατεύθυνσης που σαρώνει πάνω και μακριά από τα εκτεθειμένα προϊόντα κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας.

γ. Τα συστήματα απομόνωσης αρνητικής πίεσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν ο περιορισμός του προϊόντος θεωρείται απαραίτητος (π.χ. στα ραδιοφάρμακα) και θα πρέπει να εφαρμόζονται ειδικά μέτρα ελέγχου του κινδύνου ώστε να διασφαλίζεται ότι η κρίσιμη ζώνη δεν τίθεται σε κίνδυνο.

ii. Συστήματα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS):

Ο σχεδιασμός των Συστημάτων Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS), θα πρέπει να διασφαλίζει συνθήκες βαθμίδας Α με ροή αέρα μονής κατεύθυνσης και προστασία πρώτου αέρα στην κρίσιμη ζώνη. Θα πρέπει να διατηρείται μία θετική ροή αέρα από την κρίσιμη ζώνη στον περιβάλλοντα αυτής χώρο.

4.20 Ο περιβάλλον χώρος των συστημάτων απομόνωσης ή των RABS θα πρέπει να διασφαλίζει την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μεταφοράς επιμόλυνσης.

i. Συστήματα Απομόνωσης:

α. Ο περιβάλλον χώρος των ανοιχτών συστημάτων απομόνωσης θα πρέπει σε γενικές γραμμές να αντιστοιχεί κατ' ελάχιστο σε βαθμίδα Γ. Ο περιβάλλον χώρος των κλειστών συστημάτων απομόνωσης θα πρέπει να αντιστοιχεί κατ' ελάχιστο σε βαθμίδα Δ. Η απόφαση για την ταξινόμηση του περιβάλλοντος χώρου θα πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση κινδύνου και να αιτιολογείται στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

β. Οι βασικές παράμετροι κατά τη διενέργεια της αξιολόγησης κινδύνου για τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης ενός συστήματος απομόνωσης θα πρέπει να περιλαμβάνουν (αλλά όχι να περιορίζονται σε αυτά μόνο) τα εξής: το πρόγραμμα απομάκρυνσης βιοεπιμολυντών, την έκταση του αυτοματισμού, την επίδραση από το χειρισμό των γαντιών που ενδέχεται να θέσουν σε κίνδυνο την προστασία «πρώτου αέρα» στα κρίσιμα σημεία της διεργασίας, την επίδραση μιας δυνητικής απώλειας της ακεραιότητας του φραγμού/γαντιού, τους μηχανισμούς μεταφοράς που χρησιμοποιούνται και τις δραστηριότητες, όπως η έναρξη λειτουργίας ή η συντήρηση, που μπορεί να απαιτήσουν το άνοιγμα των θυρών πριν από την τελική απομάκρυνση των βιοεπιμολυντών του συστήματος απομόνωσης. Όταν εντοπίζονται πρόσθετοι κίνδυνοι κατά τη διεργασία, θα πρέπει να εξετάζεται υψηλότερη βαθμίδα καθαρότητας περιβάλλοντος χώρου, εκτός εάν αιτιολογείται κατάλληλα στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

γ. Θα πρέπει να εκτελούνται μελέτες σχεδίων ροής αέρα στα σημεία διεπαφής των ανοιχτών συστημάτων απομόνωσης ώστε να αποδεικνύεται η απουσία εισόδου αέρα.

ii. Συστήματα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS):

Ο περιβάλλον χώρος των Συστημάτων Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης που χρησιμοποιούνται στην άσηπτη επεξεργασία, θα πρέπει να αντιστοιχεί κατ' ελάχιστο σε βαθμίδα Β, και θα πρέπει να εκτελούνται μελέτες σχεδίου ροής αέρα ώστε να αποδεικνύεται η απουσία εισόδου αέρα κατά τη διάρκεια παρεμβάσεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοιγμάτων θυρών, όπου εφαρμόζεται.

4.21 Τα υλικά που χρησιμοποιούνται για τα συστήματα γαντιών (τόσο στα συστήματα απομόνωσης όσο και στα RABS) θα πρέπει να αποδεικνύεται ότι έχουν κατάλληλη μηχανική και χημική αντοχή. Η συχνότητα αντικατάστασης των γαντιών θα πρέπει να καθορίζεται εντός της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης.

i. Συστήματα Απομόνωσης:

α. Για τα συστήματα απομόνωσης, ο έλεγχος διαρροής του συστήματος γαντιών θα πρέπει να εκτελείται χρησιμοποιώντας μια μεθοδολογία αποδεδειγμένα κατάλληλη για την εργασία που προορίζεται και την κρισιμότητα αυτής. Ο έλεγχος πρέπει να εκτελείται σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα. Γενικά, ο έλεγχος ακεραιότητας των γαντιών πρέπει να εκτελείται τουλάχιστον κατά την έναρξη και τη λήξη κάθε παρτίδας ή καμπάνιας. Επιπρόσθετοι έλεγχοι για την ακεραιότητα των γαντιών είναι πιθανώς απαραίτητοι ανάλογα με την επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία διάρκεια της καμπάνιας.

Η παρακολούθηση της ακεραιότητας των γαντιών θα πρέπει να περιλαμβάνει οπτικό έλεγχο που σχετίζεται με κάθε χρήση και μετά από κάθε χειρισμό που μπορεί να επηρεάσει την ακεραιότητα του συστήματος.

Στην περίπτωση δραστηριοτήτων χειροκίνητης άσπτης επεξεργασίας όπου παράγεται μία μονάδα ή παρτίδες μικρού μεγέθους, η συχνότητα επαλήθευσης της ακεραιότητας των γαντιών μπορεί να βασίζεται σε άλλα κριτήρια, όπως η έναρξη και το τέλος κάθε παραγωγικής συνεδρίας.

β. Ο έλεγχος ακεραιότητας/διαρροής των συστημάτων απομόνωσης θα πρέπει να διενεργείται σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα.

ii. Συστήματα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS):

Για τα Συστήματα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης, τα γάντια που χρησιμοποιούνται στην περιοχή βαθμίδας Α θα πρέπει να αποστειρώνονται πριν από την εγκατάστασή τους και να αποστειρώνονται ή να υφίστανται αποτελεσματική απομάκρυνση βιοεπιμολυντών, σύμφωνα με επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία μέθοδο, πριν από κάθε καμπάνια παραγωγής. Εάν εκτίθενται στον περιβάλλοντα χώρο κατά τη διάρκεια της εργασίας, θα πρέπει η απολύμανση να ολοκληρώνεται μετά από κάθε έκθεση, χρησιμοποιώντας εγκεκριμένη μεθοδολογία. Τα γάντια θα πρέπει να εξετάζονται οπτικά σε κάθε χρήση και να πραγματοποιείται έλεγχος ακεραιότητας σε τακτά χρονικά διαστήματα.

4.22 Οι μέθοδοι απομάκρυνσης επιμόλυνσης (καθαρισμός και απομάκρυνση βιοεπιμολυντών και, κατά περίπτωση, αδρανποίηση βιολογικών υλικών) θα πρέπει να καθορίζονται και να ελέγχονται κατάλληλα. Η διεργασία καθαρισμού πριν από την απομάκρυνση των βιοεπιμολυντών είναι απαραίτητη. Τυχόν υπολείμματα που μπορεί να παραμείνουν ενδέχεται να εμποδίσουν την αποτελεσματικότητα της διεργασίας απομάκρυνσης της επιμόλυνσης. Θα πρέπει επίσης να υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι τα μέσα καθαρισμού και απομάκρυνσης των βιοεπιμολυντών που χρησιμοποιούνται δεν έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στο προϊόν που παράγεται εντός του Συστήματος Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS) ή του συστήματος απομόνωσης.

i. Για συστήματα απομόνωσης

Η διεργασία της απομάκρυνσης των βιοεπιμολυντών του εσωτερικού τμήματος του συστήματος απομόνωσης θα πρέπει να είναι αυτοματοποιημένη, επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία της και ελεγχόμενη εντός καθορισμένου κύκλου παραμέτρων και θα πρέπει να περιλαμ-

βάνει ένα σποροκτόνο παράγοντα σε κατάλληλη μορφή (π.χ. αέρια μορφή ή μορφή ατμού). Τα γάντια θα πρέπει να είναι κατάλληλα εκτεταμένα με χωρισμένα δάκτυλα, ώστε να διασφαλίζεται η επαφή με τον παράγοντα. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται (καθαρισμός και σποροκτόνος απομάκρυνση των βιοεπιμολυντών) θα πρέπει να καθιστούν τις εσωτερικές επιφάνειες και την κρίσιμη ζώνη του συστήματος απομόνωσης απαλλαγμένες από βιώσιμους μικροοργανισμούς.

ii. Για τα Συστήματα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS)

Η σποροκτόνος απολύμανση θα πρέπει να περιλαμβάνει την εφαρμογή, στην ρουτίνα, ενός σποροκτόνου παράγοντα χρησιμοποιώντας μια μέθοδο που έχει επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία και έχει αποδειχθεί ότι περιλαμβάνει όλες τις περιοχές των εσωτερικών επιφανειών και ότι εξασφαλίζει κατάλληλο περιβάλλον για τη διενέργεια των άσππων επεξεργασιών.

Έλεγχος Καταλληλότητας Καθαρού Δωματίου και Εξοπλισμού Καθαρού Αέρα

4.23 Τα καθαρά δωμάτια και ο εξοπλισμός καθαρού αέρα, όπως οι μονάδες ροής αέρα μονής κατεύθυνσης (UDAFs), τα Συστήματα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS) και τα συστήματα απομόνωσης, που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή στείρων προϊόντων θα πρέπει να ελέγχονται για την καταλληλότητά τους σύμφωνα με τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος. Κάθε παραγωγική εργασία απαιτεί ένα κατάλληλο επίπεδο περιβαλλοντικής καθαρότητας στην κατάσταση «λειτουργίας» προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος επιμόλυνσης του προϊόντος ή των χρησιμοποιούμενων υλικών. Κατάλληλα επίπεδα καθαρότητας θα πρέπει να διατηρούνται τόσο σε κατάσταση «ετοιμότητας» όσο και σε κατάσταση «λειτουργίας».

4.24 Τα καθαρά δωμάτια και ο εξοπλισμός καθαρού αέρα θα πρέπει να ελέγχονται για την καταλληλότητά τους χρησιμοποιώντας μεθοδολογία σε συμφωνία με τις απαιτήσεις του Παραρτήματος 15. Ο έλεγχος καταλληλότητας των καθαρών δωματίων (συμπεριλαμβανομένης και της ταξινόμησης) θα πρέπει να διαφοροποιείται σαφώς από την περιβαλλοντική παρακολούθηση κατά την λειτουργία.

4.25 Ο έλεγχος καταλληλότητας του καθαρού δωματίου και του εξοπλισμού του καθαρού αέρα είναι μια συνολική διεργασία αξιολόγησης του επιπέδου συμμόρφωσης ενός καθαρού δωματίου ή του εξοπλισμού του καθαρού αέρα με τη χρήση για την οποία προορίζεται. Ως μέρος των απαιτήσεων καταλληλότητας ελέγχου του Παραρτήματος 15, ο έλεγχος καταλληλότητας των καθαρών δωματίων και του εξοπλισμού καθαρού αέρα θα πρέπει να περιλαμβάνει (σε σχέση με το σχεδιασμό/λειτουργία της εγκατάστασης):

i. Έλεγχο διαρροής και ακεραιότητας εγκατεστημένου συστήματος φίλτρου.

ii. Έλεγχο ροής αέρα - όγκου και ταχύτητας.

iii. Έλεγχο διαφοράς πίεσης αέρα.

iv. Έλεγχο κατεύθυνσης ροής αέρα και οπτικοποίηση.

v. Μικροβιακή επιμόλυνση σε αέρα και επιφάνειες.

- vi. Έλεγχο θερμοκρασίας.
- vii. Έλεγχο σχετικής υγρασίας.
- viii. Έλεγχο ανάκτησης.
- ix. Έλεγχο περιορισμού διαρροής.

Αναφορά για τον έλεγχο καταλληλότητας των καθαρών δωματίων και του εξοπλισμού καθαρού αέρα υπάρχει στη σειρά προτύπων ISO 14644.

4.26 Η ταξινόμηση του καθαρού δωματίου αποτελεί τμήμα του ελέγχου καταλληλότητας του καθαρού δωματίου και πρόκειται ουσιαστικά για μία μέθοδο αξιολόγησης του επιπέδου καθαρότητας του αέρα σε σχέση με τις προδιαγραφές που έχουν οριστεί για το καθαρό δωμάτιο ή για τον εξοπλισμό καθαρού αέρα, μετρώντας τη ολική συγκέντρωση των σωματιδίων. Οι δραστηριότητες

ταξινόμησης θα πρέπει να προγραμματίζονται και να εκτελούνται προκειμένου να αποφευχθεί οποιαδήποτε επίδραση στη διεργασία ή στην ποιότητα του προϊόντος. Για παράδειγμα, η αρχική ταξινόμηση θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια των εργασιών προσομοίωσης και η επαναταξινόμηση είτε κατά τη διάρκεια των εργασιών προσομοίωσης ή κατά τη διάρκεια της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS).

4.27 Για την ταξινόμηση του καθαρού δωματίου, θα πρέπει να μετράται ο συνολικός αριθμός σωματιδίων μεγέθους ίσου ή μεγαλύτερου των 0,5 και 5 μm . Η μέτρηση αυτή θα πρέπει να εκτελείται τόσο στην κατάσταση σε ετοιμότητα όσο και σε εργασίες προσομοίωσης σύμφωνα με τα όρια που καθορίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση συνολικού αριθμού σωματιδίων για ταξινόμηση

Βαθμίδα	Μέγιστα όρια για συνολικό αριθμό σωματιδίων 0,5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$		Μέγιστα όρια για συνολικό αριθμό σωματιδίων 5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Σε ετοιμότητα	Σε λειτουργία	Σε ετοιμότητα	Σε λειτουργία
A	3 520	3 520	Δεν ορίζεται (α)	Δεν ορίζεται (α)
B	3 520	352 000	Δεν ορίζεται (α)	2 930
Γ	352 000	3 520 000	2 930	29 300
Δ	3 520 000	Μη προκαθορισμένα (β)	29 300	Μη προκαθορισμένα (β)

(α) Η ταξινόμηση συμπεριλαμβανομένων των σωματιδίων 5 μm μπορεί να ληφθεί υπόψη όταν υποδεικνύεται από τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης ή από τάσεις από ιστορικά δεδομένα.

(β) Για τη βαθμίδα Δ, τα όρια σε λειτουργία δεν είναι προκαθορισμένα. Ο παραγωγός θα πρέπει να καθορίζει τα όρια σε λειτουργία βασιζόμενος σε μια αξιολόγηση κινδύνου και στα δεδομένα ρουτίνας, ανάλογα με την περίπτωση.

4.28 Για την ταξινόμηση του καθαρού δωματίου, ο ελάχιστος αριθμός σημείων δειγματοληψίας καθώς και η θέση των σημείων αυτών μπορεί να καθοριστεί σύμφωνα με το ISO 14644 Μέρος 1. Για την περιοχή άσηπτης επεξεργασίας και τον περιβάλλοντα χώρο (περιοχές βαθμίδας A και B, αντίστοιχα), θα πρέπει να ληφθούν υπόψη επιπλέον σημεία δειγματοληψίας και να αξιολογούνται όλες οι περιοχές στις οποίες πραγματοποιούνται κρίσιμες επεξεργασίες, όπως το σημείο πλήρωσης και η χοάνη τροφοδοσίας των πωμάτων των περιεκτών. Οι θέσεις όπου πραγματοποιούνται κρίσιμες επεξεργασίες θα πρέπει να καθορίζονται με τεκμηριωμένη αξιολόγηση κινδύνου και γνώση της διεργασίας και των εργασιών που πρόκειται να πραγματοποιηθούν στην περιοχή.

4.29 Η ταξινόμηση του καθαρού δωματίου θα πρέπει να πραγματοποιείται στις καταστάσεις «σε ετοιμότητα» και «σε λειτουργία».

i. Με τον όρο «σε ετοιμότητα» δηλώνεται η κατάσταση κατά την οποία έχει ολοκληρωθεί η εγκατάσταση των υποστηρικτικών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε εν λειτουργία συστήματος εξαερισμού (HVAC), με εγκατεστημένο τον κύριο παραγωγικό εξοπλι-

σμό, όπως καθορίζεται, αλλά χωρίς αυτός να λειτουργεί και χωρίς παρουσία προσωπικού στο δωμάτιο.

ii. Με τον όρο «σε λειτουργία» δηλώνεται η κατάσταση κατά την οποία έχει ολοκληρωθεί η εγκατάσταση του καθαρού δωματίου, το σύστημα εξαερισμού (HVAC) είναι πλήρως λειτουργικό, ο εξοπλισμός έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί στον καθορισμένο από τον κατασκευαστή τρόπο λειτουργίας με το μέγιστο αριθμό προσωπικού να εκτελεί ή να προσομοιώνει συνήθεις εργασίες.

iii. Τα όρια για τον συνολικό αριθμό σωματιδίων, που αναφέρονται στον ανωτέρω Πίνακα 1 για την κατάσταση «σε ετοιμότητα», θα πρέπει να επιτυγχάνονται μετά από μια περίοδο «καθαρισμού» κατά την ολοκλήρωση των εργασιών και των δραστηριοτήτων εκκαθάρισης της γραμμής (line clearance/καθαρισμού. Η περίοδος «καθαρισμού» (συνιστώμενος χρόνος μικρότερος των 20 λεπτών) θα πρέπει να καθορίζεται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας των δωματίων, να τεκμηριώνεται και να εφαρμόζεται σε διαδικασίες για την επαναφορά της κατάλληλης κατάστασης καθαρότητας όταν αυτή διαταραχθεί κατά τη διάρκεια της λειτουργίας.

4.30 Η ταχύτητα του αέρα που παρέχεται από συστήματα παροχής αέρα μονής κατεύθυνσης θα πρέπει να αιτιολογείται σαφώς στο πρωτόκολλο ελέγχου καταλληλότητας, συμπεριλαμβανομένης της θέσης μέτρησης της ταχύτητας του αέρα. Η ταχύτητα του αέρα θα πρέπει να σχεδιάζεται, να μετράται και να διατηρείται έτσι ώστε να διασφαλίζεται ότι η μονής κατεύθυνσης ροή του αέρα είναι κατάλληλη να παρέχει προστασία στο προϊόν και σε ανοικτά εξαρτήματα που βρίσκονται στη θέση εργασίας (π.χ. όταν πραγματοποιούνται εργασίες υψηλού κινδύνου και όπου προϊόντα και/ή εξαρ-

τήματα είναι εκτεθειμένα). Τα συστήματα ροής μονής κατεύθυνσης αέρα θα πρέπει να παρέχουν ομοιογενή ταχύτητα αέρα σε ένα εύρος 0,36-0,54 m/s (συνιστώμενη τιμή) στη θέση εργασίας, εκτός αν διαφορετική προσέγγιση αιτιολογείται επιστημονικά στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης. Οι μελέτες οπτικοποίησης ροής αέρα θα πρέπει να συσχετίζονται με τη μέτρηση της ταχύτητας του αέρα.

4.31 Το επίπεδο μικροβιακής επιμόλυνσης των καθαρών δωματίων θα πρέπει να καθορίζεται ως μέρος του ελέγχου καταλληλότητας του καθαρού δωματίου.

Ο αριθμός των σημείων δειγματοληψίας θα πρέπει να βασίζεται σε τεκμηριωμένη αξιολόγηση κινδύνου καθώς επίσης και στα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ταξινόμηση των δωματίων, τις μελέτες οπτικοποίησης του αέρα και στη γνώση της διεργασίας και των εργασιών που πρόκειται να εκτελεστούν στην περιοχή. Τα μέγιστα όρια μικροβιακής επιμόλυνσης κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας κάθε βαθμίδας παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Ο έλεγχος καταλληλότητας θα πρέπει να περιλαμβάνει και την κατάσταση «σε ετοιμότητα» και «σε λειτουργία».

Πίνακας 2: Μέγιστο επιτρεπόμενο επίπεδο μικροβιακής επιμόλυνσης κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης

Βαθμίδα	Δείγμα αέρα CFU/m ³	Πλάκες καθίζησης (διάμετρος 90 mm) CFU/4 ώρες (α)	Πλάκες επαφής (διάμετρος 55 mm) CFU/πλάκα
A	Καμία ανάπτυξη		
B	10	5	5
Γ	100	50	25
Δ	200	100	50

(α) Οι πλάκες καθίζησης θα πρέπει να εκτίθενται καθόλη τη διάρκεια των εργασιών και να αλλάζονται το αργότερο σε 4 ώρες. Ο χρόνος έκθεσης θα πρέπει να βασίζεται σε μελέτες ανάκτησης και δεν θα πρέπει να επιτρέπει την αποξήρανση των χρησιμοποιούμενων θρεπτικών μέσων.

Σημείωση 1: Όλες οι μέθοδοι που υποδεικνύονται στον πίνακα για κάθε βαθμίδα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της περιοχής της συγκεκριμένης βαθμίδας. Εάν δεν χρησιμοποιείται μία από τις μεθόδους που περιλαμβάνονται στον πίνακα ή χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι, η προσέγγιση που ακολουθείται θα πρέπει να αιτιολογείται κατάλληλα.

Σημείωση 2: Τα όρια εφαρμόζονται με τη χρήση μονάδας σχηματισμού αποικιών (CFU), σε όλη το κείμενο. Όταν χρησιμοποιούνται διαφορετικές ή νέες τεχνολογίες, που παρουσιάζουν αποτελέσματα με τρόπο διαφορετικό από τη μονάδα σχηματισμού αποικιών (CFU), ο παραγωγός θα πρέπει να αιτιολογεί επιστημονικά τα όρια που εφαρμόζονται και, όπου είναι δυνατόν, να τα συσχετίζει με τη μονάδα σχηματισμού αποικιών (CFU).

Σημείωση 3: Για τον έλεγχο καταλληλότητας του ιματισμού του προσωπικού, θα πρέπει να ισχύουν τα όρια που προβλέπονται για τις πλάκες επαφής και τα αποτυπώματα γαντιών, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.

Σημείωση 4: Οι μέθοδοι δειγματοληψίας δεν θα πρέπει να παρουσιάζουν κίνδυνο επιμόλυνσης στις εργασίες παραγωγής.

4.32 Ο επανέλεγχος καταλληλότητας των καθαρών δωματίων και του εξοπλισμού καθαρού αέρα θα πρέπει να πραγματοποιείται περιοδικά σύμφωνα με καθορισμένες διαδικασίες. Ο επανέλεγχος καταλληλότητας θα πρέπει να περιλαμβάνει κατ' ελάχιστο τα παρακάτω:

- Ταξινόμηση καθαρού δωματίου (συγκέντρωση συνολικού αριθμού σωματιδίων).
- Έλεγχο ακεραιότητας των τελικών φίλτρων.
- Μέτρηση όγκου ροής αέρα.

- Επαλήθευση της διαφοράς πίεσης αέρα μεταξύ δωματίων.

- Έλεγχος ταχύτητας αέρα (Σημείωση: Για τις βαθμίδες B, Γ και Δ, ο έλεγχος της ταχύτητας αέρα θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τεκμηριωμένη εκτίμηση κινδύνου ως μέρος της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης. Ωστόσο, για τις ζώνες πλήρωσης η παρεχόμενη ροή αέρα απαιτείται να είναι μονής κατεύθυνσης (π.χ. κατά την πλήρωση προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη ή περιβάλλον βαθμίδας A και RABS). Για βαθμίδες όπου η ροή αέρα δεν είναι μονής κατεύθυνσης, η μέτρηση της ταχύτητας θα πρέπει να αντικατασταθεί από τον έλεγχο ανάκτησης).

Το μέγιστο χρονικό διάστημα για τον επανέλεγχο καταλληλότητας των περιοχών βαθμίδας A και B, είναι 6 μήνες.

Το μέγιστο χρονικό διάστημα για τον επανέλεγχο καταλληλότητας των περιοχών βαθμίδας Γ και Δ, είναι 12 μήνες.

Επανέλεγχος καταλληλότητας, που περιλαμβάνει τουλάχιστον τους παραπάνω ελέγχους θα πρέπει επίσης να διενεργείται μετά την ολοκλήρωση διορθωτικών μέτρων που εφαρμόζονται για αποκατάσταση συμμόρφωσης εξοπλισμού ή κατάστασης εγκατάστασης ή μετά από αλλαγές στον εξοπλισμό, στην εγκατάσταση ή στις διεργασίες, ανάλογα με την περίπτωση. Η σημαντικότητα μιας αλλαγής θα πρέπει να καθορίζεται μέσω μιας διεργασίας διαχείρισης των αλλαγών. Παραδείγματα αλλαγών που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη περιλαμβάνουν, αλλά όχι να περιορίζονται σε αυτά μόνο, είναι τα ακόλουθα:

- i. Διακοπή της κίνησης του αέρα που επηρεάζει τη λειτουργία της εγκατάστασης.
- ii. Αλλαγή στον σχεδιασμό του καθαρού δωματίου ή των παραμέτρων ρύθμισης λειτουργίας του συστήματος HVAC.
- iii. Ειδική συντήρηση που επηρεάζει τη λειτουργία της εγκατάστασης (π.χ. αλλαγή τελικών φίλτρων).

Απολύμανση

4.33 Η απολύμανση των καθαρών δωματίων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Θα πρέπει να καθαρίζονται και να απολυμαίνονται διεξοδικά σύμφωνα με γραπτό πρόγραμμα. Για να είναι αποτελεσματική η απολύμανση, θα πρέπει πρώτα να διενεργείται καθαρισμός, για την απομάκρυνση της επιφανειακής επιμόλυνσης. Τα προγράμματα καθαρισμού θα πρέπει να απομακρύνουν αποτελεσματικά τα υπολείμματα απολυμαντικών. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται περισσότεροι από έναν τύπο απολυμαντικού παράγοντα, έτσι ώστε να διασφαλίζεται ότι όταν έχουν διαφορετικούς τρόπους δράσης, η συνδυασμένη χρήση τους είναι αποτελεσματική κατά των βακτηρίων και μυκήτων. Η απολύμανση θα πρέπει να περιλαμβάνει την περιοδική χρήση σποροκτόνου παράγοντα. Θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτική παρακολούθηση προκειμένου να αξιολογείται η αποτελεσματικότητα του προγράμματος απολύμανσης και να εντοπίζονται αλλαγές στους τύπους μικροβιακής χλωρίδας (π.χ. οργανισμοί ανθεκτικοί στο υπάρχον πρόγραμμα απολύμανσης).

4.34 Η διεργασία απολύμανσης θα πρέπει να είναι επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία της. Οι μελέτες επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να αποδεικνύουν την καταλληλότητα και την αποτελεσματικότητα των απολυμαντικών για τον συγκεκριμένο τρόπο που χρησιμοποιούνται αλλά και τον τύπο του υλικού της επιφάνειας που εφαρμόζονται ή κάποιου αντιπροσωπευτικού υλικού, εάν αυτό δικαιολογείται, και θα πρέπει να υποστηρίζουν την καθορισμένη περίοδο λήξης των χρησιμοποιούμενων παρασκευασμένων διαλυμάτων.

4.35 Απολυμαντικά και απορρυπαντικά που χρησιμοποιούνται στις περιοχές βαθμίδας Α και Β θα πρέπει να είναι στείρα πριν από τη χρήση. Τα απολυμαντικά που χρησιμοποιούνται στις βαθμίδες Γ και Δ μπορεί επίσης να απαιτείται να είναι στείρα όταν αυτό καθορίζεται στην Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης. Όταν τα απολυμαντικά και τα απορρυπαντικά αραιώνονται/παρασκευάζονται από τον παραγωγό του στείρου προϊόντος, αυτό θα πρέπει να γίνεται κατά τρόπο ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση και θα πρέπει να παρακολουθούνται για μικροβιακή επιμόλυνση. Τα αραιά διαλύματα απολυμαντικών/απορρυπαντικών θα πρέπει να διατηρούνται σε καθαρούς περιέκτες (και να αποστειρώνονται, όποτε απαιτείται) και θα πρέπει να αποθηκεύονται μόνο για την καθορισμένη περίοδο. Εάν τα απολυμαντικά και τα απορρυπαντικά παρέχονται «έτοιμα», τότε μπορούν να γίνουν δεκτά τα αποτελέσματα των πιστοποιητικών ανάλυσης ή συμμόρφωσης εφόσον έχει ολοκληρωθεί επιτυχώς η αξιολόγηση του κατάλληλου προμηθευτή.

4.36 Όταν χρησιμοποιείται καπνισμός ή απολύμανση με ατμό (π.χ. ατμός υπεροξειδίου του υδρογόνου) των καθαρών δωματίων και των συναφών επιφανειών, η αποτελεσματικότητα κάθε παράγοντα καπνισμού και συστήματος διασποράς θα πρέπει να είναι κατανοητή και να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία.

5 Εξοπλισμός

5.1 Θα πρέπει να υπάρχει γραπτή, λεπτομερής περιγραφή του σχεδιασμού του εξοπλισμού (συμπεριλαμβανομένων διαγραμμάτων διεργασιών και οργάνων,

ανάλογα με την περίπτωση). Αυτό θα πρέπει να αποτελεί μέρος του αρχικού ελέγχου καταλληλότητας και να επικαιροποιείται.

5.2 Οι απαιτήσεις παρακολούθησης του εξοπλισμού θα πρέπει να καθορίζονται στις «προδιαγραφές απαιτήσεων χρήστη» κατά τα πρώτα στάδια ανάπτυξης και να επιβεβαιώνονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας. Συμβάντα συναγερμού σε διεργασία και εξοπλισμό θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να αξιολογούνται για τάσεις. Η συχρότητα με την οποία αξιολογούνται οι συναγερμοί θα πρέπει να βασίζεται στην κρίσιμότητά τους (με άμεση ανασκόπηση κρίσιμων συμβάντων συναγερμού).

5.3 Στο μέτρο του δυνατού, ο εξοπλισμός, τα εξαρτήματα και οι υπηρεσίες θα πρέπει να σχεδιάζονται και να εγκαθίστανται έτσι ώστε οι εργασίες, η συντήρηση και οι επισκευές να μπορούν να εκτελούνται εκτός του καθαρού δωματίου. Εάν η συντήρηση πρέπει να πραγματοποιηθεί στο καθαρό δωμάτιο και δεν μπορούν να διατηρηθούν τα απαιτούμενα πρότυπα καθαρότητας και/ή ασηψίας, τότε θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προφυλάξεις, όπως ο περιορισμός της πρόσβασης στο χώρο εργασίας σε συγκεκριμένο προσωπικό, η δημιουργία σαφώς καθορισμένων πρωτοκόλλων εργασίας και διαδικασιών συντήρησης. Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόσθετου καθαρισμού, απολύμανσης και περιβαλλοντικής παρακολούθησης. Εάν απαιτείται αποστείρωση του εξοπλισμού, θα πρέπει να πραγματοποιείται, όπου είναι δυνατόν, μετά από πλήρη επανασυναρμολόγηση.

5.4 Η διεργασία καθαρισμού πρέπει να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία της ώστε να διασφαλίζεται ότι:

i. Απομακρύνει κάθε υπόλειμμα ή θραύσματα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την αποτελεσματικότητα του χρησιμοποιούμενου απολυμαντικού παράγοντα.

ii. Ελαχιστοποιεί τη χημική, μικροβιακή και σωματιδιακή επιμόλυνση του προϊόντος κατά τη διάρκεια της διεργασίας και πριν από την απολύμανση.

5.5 Για τις άσηπτες διεργασίες, τα άμεσα και έμμεσα μέρη επαφής με το προϊόν θα πρέπει να αποστειρώνονται. Τα μέρη άμεσης επαφής είναι εκείνα που το προϊόν διέρχεται από αυτά, όπως οι βελόνες ή οι αντλίες πλήρωσης. Τα εξαρτήματα που έρχονται σε επαφή έμμεσα με το προϊόν είναι εξαρτήματα εξοπλισμού που δεν έρχονται σε επαφή με το προϊόν, αλλά μπορούν να έρθουν σε επαφή με άλλες αποστειρωμένες επιφάνειες, των οποίων η στείροτητα είναι κρίσιμη για τη συνολική στείροτητα του προϊόντος (π.χ. αποστειρωμένα αντικείμενα, όπως χοάνες τροφοδοσίας πωμάτων και οδηγού πωμάτων και αποστειρωμένα εξαρτήματα).

5.6 Όλος ο εξοπλισμός, όπως αποστειρωτές, συστήματα επεξεργασίας αέρα (συμπεριλαμβανομένης της διήθησης αέρα) και συστήματα νερού θα πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο καταλληλότητας, παρακολούθηση και προγραμματισμένη συντήρηση. Η επιστροφή τους προς χρήση θα πρέπει να εγκρίνεται μετά την ολοκλήρωση της συντήρησης.

5.7 Όταν πρόκειται να πραγματοποιηθεί μη προγραμματισμένη συντήρηση εξοπλισμού κρίσιμης σημασίας

για τη στειρότητα του προϊόντος, θα πρέπει να διενεργείται και να καταγράφεται η αξιολόγηση πιθανών επιπτώσεων στη στειρότητα του προϊόντος.

5.8 Ένας ιμάντας μεταφοράς δεν θα πρέπει να διέρχεται από το διαχωριστικό μεταξύ μιας περιοχής βαθμίδας Α ή Β και μιας περιοχής επεξεργασίας χαμηλότερης καθαρότητας αέρα, εκτός αν ο ιμάντας αποστειρώνεται συνεχώς (π.χ. σε τούνελ αποστείρωσης).

5.9 Οι μετρητές σωματιδίων, συμπεριλαμβανομένων των αγωγών δειγματοληψίας, θα πρέπει να έχουν ελεγχθεί ως προς την καταλληλότητά τους. Οι προτεινόμενες από τον κατασκευαστή προδιαγραφές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη διάμετρο του σωλήνα και τις ακτίνες καμπής. Κατά κανόνα, το μήκος του σωλήνα δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 1 μέτρο, εκτός εάν αιτιολογείται, και ο αριθμός των καμπών θα πρέπει να είναι ο ελάχιστος. Κατά την ταξινόμηση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται φορητοί μετρητές σωματιδίων με αγωγό δείγματος μικρού μήκους. Ισοκίνητικές κεφαλές δείγματος θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συστήματα ροής αέρα μονής κατεύθυνσης. Θα πρέπει να προσανατολίζονται κατάλληλα και να τοποθετούνται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στην κρίσιμη θέση, ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα δείγματα είναι αντιπροσωπευτικά.

6 Υποστηρικτικά συστήματα

6.1 Η φύση και η έκταση των ελέγχων που εφαρμόζονται στα υποστηρικτικά συστήματα θα πρέπει να είναι ανάλογες με τον κίνδυνο στην ποιότητα του προϊόντος που σχετίζεται με τα υποστηρικτικά συστήματα. Η επίδραση θα πρέπει να καθορίζεται μέσω αξιολόγησης του κινδύνου και να τεκμηριώνεται ως μέρος της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης.

6.2 Γενικά, υψηλότερου κινδύνου υποστηρικτικά συστήματα είναι εκείνα που:

i. Έχουν άμεση επαφή με το προϊόν, π.χ. νερό πλύσης και έκπλυσης, αέρια και ατμός για αποστείρωση.

ii. Υλικά επαφής που τελικά θα γίνουν μέρος του προϊόντος.

iii. Επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το προϊόν.

iv. Επηρεάζουν με κάποιο άλλο τρόπο άμεσα το προϊόν.

6.3 Τα υποστηρικτικά συστήματα θα πρέπει να σχεδιάζονται, να εγκαθίστανται, να ελέγχονται ως προς την καταλληλότητά τους, να λειτουργούν, να συντηρούνται και να παρακολουθούνται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι λειτουργούν, όπως προβλέπεται.

6.4 Τα αποτελέσματα των κρίσιμων παραμέτρων και των κρίσιμων ποιοτικών χαρακτηριστικών των υποστηρικτικών συστημάτων υψηλού κινδύνου θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική ανάλυση τάσεων, ώστε να διασφαλίζεται ότι οι ικανότητες του συστήματος παραμένουν κατάλληλες.

6.5 Τα αρχεία από την εγκατάσταση των υποστηρικτικών συστημάτων θα πρέπει να τηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του συστήματος. Τα αρχεία αυτά θα πρέπει να περιλαμβάνουν τα τρέχοντα σχέδια και σχηματικά διαγράμματα, τους καταλόγους των δομικών υλικών και τις προδιαγραφές του συστήματος. Κατά κανόνα, σημαντικές πληροφορίες περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά, όπως:

i. Κατεύθυνση ροής των σωληνώσεων, κλίσεις, διάμετρο και μήκος.

ii. Λεπτομέρειες των δεξαμενών και των δοχείων.

iii. Βαλβίδες, φίλτρα, αποχετεύσεις, σημεία δειγματοληψίας και χρήσης.

6.6 Οι σωλήνες, αγωγοί και άλλα υποστηρικτικά συστήματα δεν θα πρέπει να υπάρχουν σε καθαρά δωμάτια. Αν αυτό είναι αναπόφευκτο, τότε θα πρέπει να εγκαθίστανται έτσι ώστε να μην δημιουργούνται εσοχές, ακάλυπτα ανοίγματα και επιφάνειες που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Η εγκατάσταση θα πρέπει να επιτρέπει τον καθαρισμό και την απολύμανση της εξωτερικής επιφάνειας των σωληνώσεων.

Συστήματα νερού

6.7 Οι εγκαταστάσεις επεξεργασίας και διανομής νερού θα πρέπει να σχεδιάζονται, κατασκευάζονται, εγκαθίστανται, να τίθενται σε λειτουργία, να ελέγχονται ως προς την καταλληλότητά τους, να παρακολουθούνται και να συντηρούνται ώστε να αποτρέπεται η μικροβιακή επιμόλυνση και να διασφαλίζεται μία αξιόπιστη παροχή νερού κατάλληλης ποιότητας. Θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου παρουσίας σωματιδίων, μικροβιακής επιμόλυνσης/αναπαραγωγής και ενδοτοξινών/πυρετογόνων (π.χ. κλίση των σωληνώσεων για πλήρη αποστράγγιση και την αποφυγή νεκρών σημείων). Όταν στο σύστημα περιλαμβάνονται φίλτρα, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση και τη συντήρησή τους. Το παραγόμενο νερό θα πρέπει να συμμορφώνεται με την τρέχουσα μονογραφία της σχετικής Φαρμακοποιίας.

6.8 Τα συστήματα νερού θα πρέπει να έχουν ελεγχθεί ως προς την καταλληλότητά τους και να έχουν επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία τους ώστε να διατηρείται ο φυσικοχημικός και μικροβιακός έλεγχος σε κατάλληλα επίπεδα, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της εποχικής διακύμανσης.

6.9 Η ροή του νερού μέσω των σωληνώσεων του συστήματος διανομής θα πρέπει να παραμένει τυρβώδης ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος προσκόλλησης μικροοργανισμών και ως επακόλουθο το σχηματισμό βιοφίλμ. Ο ρυθμός ροής θα πρέπει να καθορίζεται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας και να παρακολουθείται τακτικά.

6.10 Το ενέσιμο ύδωρ (WFI) θα πρέπει να παράγεται από νερό που είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές που έχουν καθοριστεί κατά τη διεργασία του ελέγχου καταλληλότητας, να αποθηκεύεται και να διανέμεται με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μικροβιακής ανάπτυξης (π.χ. με συνεχή ανακυκλοφορία σε θερμοκρασία άνω των 70 °C). Το WFI θα πρέπει να παράγεται με απόσταξη ή με μέθοδο καθαρισμού ισοδύναμη της απόσταξης. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει αντίστροφη ώσμωση σε συνδυασμό με άλλες κατάλληλες τεχνικές, όπως ο ηλεκτροαπιονισμός (EDI), η υπερδιήθηση ή η νανοδιήθηση.

6.11 Όταν οι δεξαμενές αποθήκευσης WFI είναι εξοπλισμένες με υδρόφοβα φίλτρα αναπνοής για τη συγκράτηση βακτηρίων, αυτά δεν θα πρέπει να αποτελούν πηγή επιμόλυνσης και η ακεραιότητά τους θα πρέπει

να ελέγχεται πριν από την εγκατάστασή τους και μετά τη χρήση. Θα πρέπει να γίνονται έλεγχοι έτσι ώστε να αποφεύγεται ο σχηματισμός συμπυκνώματος στο φίλτρο (π.χ. με θέρμανση).

6.12 Προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος σχηματισμού βιοφίλμ, θα πρέπει να πραγματοποιείται αποστείρωση, απολύμανση ή αναγέννηση των συστημάτων νερού, σύμφωνα με προκαθορισμένο πρόγραμμα και ως διορθωτική ενέργεια μετά από αποτελέσματα εκτός ορίων ή προδιαγραφών. Η απολύμανση του συστήματος νερού με χημικά μέσα θα πρέπει να ακολουθείται από επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία διαδικασία έκπλυσης/ξεπλύματος. Το νερό θα πρέπει να ελέγχεται μετά την απολύμανση/αναγέννηση. Τα αποτελέσματα των χημικών ελέγχων θα πρέπει να εγκρίνονται πριν από τη χρήση του συστήματος νερού και τα αποτελέσματα μικροβιολογικών ελέγχων/ενδοτοξινών θα πρέπει να επαληθεύονται ότι είναι εντός των προδιαγραφών και να εγκρίνονται πριν οι παρτίδες, που έχουν παραχθεί με νερό του συστήματος, πιστοποιηθούν/απελευθερωθούν.

6.13 Τακτικά θα πρέπει να διενεργείται συνεχής χημική και μικροβιακή παρακολούθηση των συστημάτων νερού, ώστε να διασφαλίζεται ότι το νερό εξακολουθεί να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της Φαρμακοποιίας. Τα όρια συναγερμού θα πρέπει να βασίζονται στα αρχικά δεδομένα του ελέγχου καταλληλότητας και, στη συνέχεια, να επαναξιολογούνται περιοδικά με δεδομένα που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια μεταγενέστερων επανελέγχων καταλληλότητας, από την τακτική παρακολούθηση και από διερευνήσεις. Τα δεδομένα της συνεχιζόμενης παρακολούθησης θα πρέπει να ανασκοπούνται ώστε να εντοπίζονται τυχόν ανεπιθύμητες τάσεις όσον αφορά στην απόδοση του συστήματος. Τα προγράμματα δειγματοληψίας θα πρέπει να αντικατοπτρίζουν τις απαιτήσεις της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης και να περιλαμβάνουν όλα τα σημεία εξόδου και χρήσης, σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ώστε να εξασφαλίζεται ότι λαμβάνονται αντιπροσωπευτικά δείγματα νερού για ανάλυση σε τακτική βάση. Τα σχέδια δειγματοληψίας θα πρέπει να βασίζονται στα δεδομένα του ελέγχου καταλληλότητας, να λαμβάνουν υπόψη τις δυνητικά χειρίστες θέσεις δειγματοληψίας και να διασφαλίζουν ότι περιλαμβάνεται καθημερινά στο πρόγραμμα τουλάχιστον ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του νερού που χρησιμοποιείται στις διεργασίες παραγωγής.

6.14 Υπερβάσεις από το όριο συναγερμού θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να ανασκοπούνται και να περιλαμβάνουν διερεύνηση ώστε να προσδιοριστεί αν η υπέρβαση είναι ένα μοναδικό συμβάν (μεμονωμένο) ή εάν τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά μιας αρνητικής τάσης ή επιδείνωσης του συστήματος. Κάθε υπέρβαση από το όριο αντίδρασης θα πρέπει να διερευνάται για τον προσδιορισμό των πιθανών πηγών αιτίων και της πιθανής επίπτωσης στην ποιότητα των προϊόντων και στις παραγωγικές διεργασίες εξαιτίας της χρήσης του νερού.

6.15 Τα συστήματα παραγωγής WFI θα πρέπει να περιλαμβάνουν συστήματα συνεχούς παρακολούθησης, όπως ο ολικός οργανικός άνθρακας (TOC) και η αγωγι-

μότητα, καθώς παρέχουν καλύτερη ένδειξη της συνολικής απόδοσης του συστήματος από ό,τι η μεμονωμένη δειγματοληψία. Οι θέσεις των αισθητήρων θα πρέπει να βασίζονται σε εκτίμηση του κινδύνου.

Ατμός που χρησιμοποιείται ως άμεσος παράγοντας αποστείρωσης

6.16 Το νερό τροφοδοσίας της γεννήτριας καθαρού ατμού (clean steam) θα πρέπει να είναι κατάλληλης καθαρότητας. Οι γεννήτριες καθαρού ατμού θα πρέπει να σχεδιάζονται, να ελέγχονται ως προς την καταλληλότητά τους και να λειτουργούν κατά τρόπο ώστε να διασφαλίζεται ότι η ποιότητα του παραγόμενου ατμού ανταποκρίνεται σε καθορισμένα επίπεδα χημικών ουσιών και ενδοτοξινών.

6.17 Ο ατμός που χρησιμοποιείται ως άμεσος παράγοντας αποστείρωσης θα πρέπει να είναι κατάλληλης ποιότητας και να μην περιέχει πρόσθετα σε επίπεδο που θα μπορούσε να προκαλέσει επιμόλυνση του προϊόντος ή του εξοπλισμού. Για τη γεννήτρια που τροφοδοτεί καθαρό ατμό και χρησιμοποιείται για την απευθείας αποστείρωση υλικών ή επιφανειών επαφής με προϊόν (π.χ. πορώδη σκληρά φορτία κλιβάνων), ο συμπυκνωμένος ατμός θα πρέπει να πληροί την τρέχουσα μονογραφία για WFI της σχετικής Φαρμακοποιίας (ο μικροβιολογικός έλεγχος δεν είναι υποχρεωτικός στο συμπύκνωμα ατμού). Θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλο πρόγραμμα δειγματοληψίας ώστε να διασφαλίζεται ότι αντιπροσωπευτικός καθαρός ατμός λαμβάνεται για ανάλυση σε τακτική βάση. Άλλα χαρακτηριστικά της ποιότητας του καθαρού ατμού που χρησιμοποιείται για αποστείρωση θα πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά έναντι επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία παραμέτρων. Οι παράμετροι αυτές θα πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (εκτός εάν δικαιολογείται διαφορετικά): μη συμπυκνούμενα αέρια, βαθμό ξηρότητας και υπερθέρμανση.

Αέρια και συστήματα κενού

6.18 Τα αέρια που έρχονται σε άμεση επαφή με τις επιφάνειες του προϊόντος/πρωτογενής περιέκτης θα πρέπει να είναι κατάλληλης χημικής, σωματιδιακής και μικροβιακής ποιότητας. Όλες οι σχετικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένου του περιεχόμενου σε έλαιο και νερό, θα πρέπει να προσδιορίζονται, λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση και τον τύπο του αερίου, τον σχεδιασμό του συστήματος παραγωγής του αερίου και, κατά περίπτωση, να συμμορφώνονται με την τρέχουσα μονογραφία της σχετικής Φαρμακοποιίας ή τις προδιαγραφές ποιότητας του προϊόντος.

6.19 Τα αέρια που χρησιμοποιούνται σε άσηπτες διεργασίες θα πρέπει να διηθούνται μέσω φίλτρου αποστείρωσης (με ονομαστικό μέγεθος πόρων έως 0,22 μm) στο σημείο χρήσης. Όταν το φίλτρο χρησιμοποιείται ανά παρτίδα (π.χ. για διήθηση αερίου που χρησιμοποιείται ως αδρανές περιβάλλον κατά την άσηπτη πλήρωση) ή ως φίλτρο αναπνοής σε δοχείο προϊόντος, τότε το φίλτρο θα πρέπει να ελέγχεται ως προς την ακεραιότητα και τα αποτελέσματα να ανασκοπούνται στο πλαίσιο της διαδικασίας πιστοποίησης/απελευθέρωσης παρτίδας. Οποιαδήποτε σωλήνωση μεταφοράς ή αγωγός που βρίσκεται μετά από το τελικό φίλτρο αποστείρωσης θα

πρέπει να αποστειρώνεται. Όταν χρησιμοποιούνται αέρια στη διεργασία, η μικροβιακή παρακολούθηση του αερίου θα πρέπει να πραγματοποιείται περιοδικά στο σημείο χρήσης.

6.20 Όταν η ανάστροφη ροή από τα συστήματα κενού ή πίεσης δημιουργεί δυνητικό κίνδυνο για το προϊόν, θα πρέπει να υπάρχουν μηχανισμοί που εμποδίζουν την ανάστροφη ροή όταν το σύστημα κενού ή πίεσης είναι κλειστό.

Συστήματα θέρμανσης και ψύξης και υδραυλικά συστήματα

6.21 Σημαντικά τμήματα του εξοπλισμού που συνδέονται με υδραυλικά συστήματα και συστήματα θέρμανσης και ψύξης θα πρέπει, όπου είναι δυνατόν, να βρίσκονται εκτός του χώρου πλήρωσης. Θα πρέπει να υπάρχουν κατάλληλοι έλεγχοι για τον περιορισμό τυχόν διαρροής και/ή διασταυρούμενης επιμόλυνσης που συνδέεται με τα υγρά του συστήματος.

6.22 Κάθε διαρροή από αυτά τα συστήματα, που θα μπορούσε να παρουσιάζει κίνδυνο για το προϊόν, θα πρέπει να είναι ανιχνεύσιμη (π.χ. σύστημα ένδειξης διαρροής).

7 Προσωπικό

7.1 Ο παραγωγός θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι υπάρχει επαρκές κατάλληλο προσωπικό, κατάλληλα αξιολογημένο, εκπαιδευμένο και έμπειρο στην παραγωγή και στον έλεγχο στείρων προϊόντων, καθώς και σε οποιεσδήποτε από τις ειδικές τεχνολογίες παραγωγής που χρησιμοποιούνται στις παραγωγικές διαδικασίες της εγκατάστασης, ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση με τους ΚΚΠ που ισχύουν για την παραγωγή και το χειρισμό στείρων προϊόντων.

7.2 Μόνο ο ελάχιστος απαιτούμενος αριθμός προσωπικού θα πρέπει να είναι παρών σε καθαρά δωμάτια. Ο μέγιστος αριθμός χειριστών στα καθαρά δωμάτια θα πρέπει να καθορίζεται, να τεκμηριώνεται και να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων, όπως ο αρχικός έλεγχος καταλληλότητας και η Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS), ώστε να μην διακινδυνεύεται η διασφάλιση της στειρότητας.

7.3 Όλο το προσωπικό, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που πραγματοποιούν τον καθαρισμό, τη συντήρηση, την παρακολούθηση καθώς και το προσωπικό που έχει πρόσβαση σε καθαρά δωμάτια θα πρέπει να λαμβάνει τακτική εκπαίδευση, αξιολόγηση διαδικασίας ενδυμασίας και αξιολόγηση σε γνωστικά αντικείμενα που σχετίζονται με την ορθή παραγωγή στείρων προϊόντων. Η εκπαίδευση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει βασικά στοιχεία μικροβιολογίας και υγιεινής, με ιδιαίτερη έμφαση στις πρακτικές καθαρού δωματίου, τον έλεγχο της επιμόλυνσης, τις άσηπτες τεχνικές και την προστασία των στείρων προϊόντων (για τους χειριστές που εισέρχονται στα καθαρά δωμάτια βαθμίδας Β και/ή παρεμβαίνουν σε βαθμίδα Α) και τις πιθανές επιπτώσεις στην ασφάλεια του ασθενούς εάν το προϊόν δεν είναι στείρο. Το επίπεδο εκπαίδευσης θα πρέπει να βασίζεται στην κρίσιμότητα της λειτουργίας και του χώρου εργασίας του προσωπικού.

7.4 Το προσωπικό που έχει πρόσβαση σε περιοχές βαθμίδας Α και Β θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένο για άσηπτη ενδυμασία και συμπεριφορά. Η συμμόρφωση

με τις διαδικασίες άσηπτης ενδυμασίας θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με αξιολόγηση και περιοδική επαναξιολόγηση τουλάχιστον ετησίως, και θα πρέπει να περιλαμβάνει τόσο οπτική όσο και μικροβιακή αξιολόγηση (χρησιμοποιώντας θέσεις παρακολούθησης, όπως δάκτυλα γαντιών, βραχιόνες, θώρακα και κουκούλα (μάσκα/μέτωπο). (Παραπομπή στην παράγραφο 9.30 για τα αναμενόμενα όρια). Η χωρίς επιτήρηση πρόσβαση σε περιοχές βαθμίδας Α και Β στις οποίες διεξάγονται ή πρόκειται να διενεργηθούν άσηπτες εργασίες θα πρέπει να περιορίζεται σε προσωπικό κατάλληλα αξιολογημένο, το οποίο έχει ολοκληρώσει επιτυχώς την αξιολόγηση ένδυσης και έχει συμμετάσχει σε επιτυχημένη Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας.

7.5 Μη αξιολογημένο προσωπικό δεν θα πρέπει να εισέρχεται σε καθαρά δωμάτια βαθμίδας Β ή Α σε λειτουργία. Εάν απαιτείται σε εξαιρετικές περιπτώσεις, οι παραγωγοί θα πρέπει να καθιερώνουν γραπτές διαδικασίες στις οποίες θα περιγράφεται η διεργασία με την οποία μη αξιολογημένο προσωπικό μετακινείται σε περιοχές βαθμίδας Β και Α. Ένα εξουσιοδοτημένο πρόσωπο από τον παραγωγό θα πρέπει να εποπτεύει το μη αξιολογημένο προσωπικό κατά τη διάρκεια των δραστηριοτήτων του και θα πρέπει να αξιολογεί την επίδραση των δραστηριοτήτων αυτών στην καθαρότητα της περιοχής. Η πρόσβαση των προσώπων αυτών θα πρέπει να αξιολογείται και να καταγράφεται σύμφωνα με Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας.

7.6 Θα πρέπει να υπάρχουν σε ισχύ συστήματα για την άρση καταλληλότητας του προσωπικού από την εργασία ή τη μη επιτηρούμενη είσοδο σε καθαρά δωμάτια, με βάση κριτήρια που περιλαμβάνουν τη συνεχή αξιολόγηση και/ή τον εντοπισμό δυσμενών τάσεων από το πρόγραμμα παρακολούθησης του προσωπικού και/ή τη συμμετοχή του σε αποτυχημένη Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας. Μετά την άρση καταλληλότητας ενός χειριστή, θα πρέπει προηγουμένως να ολοκληρωθεί η επανεκπαίδευσή του και ο επανέλεγχος καταλληλότητάς του ώστε να του επιτραπεί περαιτέρω η συμμετοχή του σε άσηπτες πρακτικές. Για τους χειριστές που εισέρχονται σε καθαρά δωμάτια βαθμίδας Β ή πραγματοποιούν παρεμβάσεις σε βαθμίδα Α, ο εν λόγω επανέλεγχος καταλληλότητας θα πρέπει να περιλαμβάνει συμμετοχή σε επιτυχημένη Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας.

7.7 Υψηλά πρότυπα προσωπικής υγιεινής και καθαριότητας είναι απαραίτητα ώστε να αποφεύγεται η υπερβολική διασπορά ή η αύξηση του κινδύνου εισαγωγής μικροβιακής επιμόλυνσης. Το προσωπικό που ασχολείται με την παραγωγή στείρων προϊόντων θα πρέπει να καθοδηγείται ώστε να αναφέρει οτιδήποτε αφορά την υγεία του ή κάποια ασθένεια που μπορεί να προκαλέσει διασπορά ασυνήθιστων ποσοτήτων ή τύπων επιμολυντών έτσι ώστε να αποκλείεται η πρόσβασή του στους καθαρούς χώρους. Οι συνθήκες υγείας καθώς και τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σχετικά με το προσωπικό, που θα μπορούσε να εισάγει έναν ανεπίτρεπτο κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, θα πρέπει να παρέχονται από κατάλληλο αρμόδιο πρόσωπο και να περιγράφονται σε διαδικασίες.

7.8 Προσωπικό που έχει συμμετάσχει σε επεξεργασία ανθρώπινων ή ζωικών ιστών ή καλλιέργειών μικροοργανισμών, εκτός εκείνων που χρησιμοποιούνται στην τρέχουσα διεργασία παραγωγής, ή οποιοσδήποτε δραστηριότητες που ενδέχεται να έχουν αρνητική επίπτωση στην ποιότητα (π.χ. μικροβιακή επιμόλυνση), δεν θα πρέπει να εισέρχονται σε καθαρές περιοχές εκτός εάν ακολουθούνται σαφώς καθορισμένες και αποτελεσματικές διαδικασίες απομάκρυνσης επιμολυντών (decontamination) και εισόδου, οι οποίες τεκμηριώνονται.

7.9 Ρολόγια χειρός, μακιγιάζ, κοσμήματα και άλλα προσωπικά αντικείμενα, όπως κινητά τηλέφωνα και άλλα μη ουσιώδη αντικείμενα, δεν θα πρέπει να επιτρέπονται σε καθαρές περιοχές. Η χρήση ηλεκτρονικών συσκευών στα καθαρά δωμάτια, π.χ. κινητά τηλέφωνα και τάμπλετ, που παρέχονται από τον παραγωγό αποκλειστικά για χρήση στα καθαρά δωμάτια, μπορεί να γίνει αποδεκτή, εάν είναι κατάλληλα σχεδιασμένα έτσι ώστε να επιτρέπεται ο καθαρισμός και η απολύμανση ανάλογα με τον βαθμίδα του χώρου που χρησιμοποιούνται. Η χρήση και η απολύμανση αυτού του εξοπλισμού θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

7.10 Η ένδυση στα καθαρά δωμάτια και το πλύσιμο των χεριών θα πρέπει να ακολουθούν μια γραπτή διαδικασία σχεδιασμένη έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η επιμόλυνση του ιματισμού του καθαρού δωματίου και/ή η μεταφορά επιμολυντών στις καθαρές περιοχές.

7.11 Ο ιματισμός και η ποιότητά του θα πρέπει να είναι κατάλληλα για την διεργασία και τη βαθμίδα της περιοχής εργασίας. Θα πρέπει να φοριέται κατά τρόπο ώστε να προστατεύεται το προϊόν από επιμόλυνση. Όταν απαιτείται το είδος του ιματισμού που επιλέγεται να παρέχει στον χειριστή προστασία από το προϊόν, τότε δεν θα πρέπει αυτό να θέτει σε κίνδυνο την προστασία του προϊόντος από επιμόλυνση. Ο ιματισμός θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την καθαριότητα και την ακεραιότητα αμέσως πριν και μετά την ενδυμασία. Η ακεραιότητα της ενδυμασίας θα πρέπει επίσης να ελέγχεται κατά την έξοδο. Όσον αφορά τα αποστειρωμένα ενδύματα και καλύμματα ματιών, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να εξασφαλίζεται ότι έχουν υποβληθεί σε διεργασία αποστείρωσης, βρίσκονται εντός του καθορισμένου χρόνου αναμονής τους και ότι η συσκευασία επιθεωρείται οπτικά, ώστε να εξασφαλίζεται ότι είναι ακέραιη πριν από τη χρήση. Τα επαναχρησιμοποιούμενα ενδύματα (συμπεριλαμβανομένων των καλυμμάτων ματιών) θα πρέπει να αντικαθίστανται εάν διαπιστωθεί φθορά ή με καθορισμένη συχνότητα που καθορίζεται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας. Ο έλεγχος καταλληλότητας των ενδυμάτων θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις αναγκαίες απαιτήσεις ελέγχου των ενδυμάτων, συμπεριλαμβανομένης της φθοράς ενδυμάτων που μπορεί να μην αναγνωρίζεται μόνο με οπτικό έλεγχο.

7.12 Ο ιματισμός θα πρέπει να επιλέγεται έτσι ώστε να περιορίζεται η διασπορά εξαιτίας της κίνησης των χειριστών.

7.13 Μια περιγραφή αντιπροσωπευτικού ιματισμού που απαιτείται για κάθε βαθμίδα καθαρότητας δίνεται κατωτέρω:

i. Βαθμίδα Β (συμπεριλαμβανομένης πρόσβασης/παρεμβάσεων σε βαθμίδα Α): πριν από την ενδυμασία θα πρέπει να φοριούνται κατάλληλα ενδύματα που προορίζονται αποκλειστικά για χρήση μέσα από την αποστειρωμένη στολή (βλ. παράγραφο 7.14). Κατάλληλα αποστειρωμένα, χωρίς πούδρα, γάντια από καουτσούκ ή πλαστικό θα πρέπει να φοριούνται κατά το ντύσιμο με τα αποστειρωμένα ενδύματα. Στείρο κάλυμμα κεφαλής θα πρέπει να περικλείει όλα τα μαλλιά (συμπεριλαμβανομένου του τριχωτού του προσώπου) και όταν αυτό χωρίζεται από την υπόλοιπη ενδυμασία, θα πρέπει να δένεται στο λαιμό της στείρας στολής. Θα πρέπει να φοριούνται μια στείρα μάσκα προσώπου και στείρα καλύμματα ματιών (π.χ. γυαλιά) για να καλύπτουν και να περικλείουν όλο το δέρμα του προσώπου και να αποτρέπουν τη διασπορά σταγονιδίων και σωματιδίων. Θα πρέπει να φοριούνται κατάλληλα αποστειρωμένα υποδήματα (π.χ. over-boots). Το κάτω μέρος του παντελονιού θα πρέπει να μπαίνει μέσα στα υποδήματα. Τα μανίκια των ενδυμάτων θα πρέπει να μπαίνουν σε ένα δεύτερο ζευγάρι στείρων γαντιών τα οποία θα φοριούνται πάνω από το ζευγάρι που φοριέται κατά την ενδυμασία. Η προστατευτική ενδυμασία θα πρέπει να ελαχιστοποιεί την απελευθέρωση ινών ή σωματιδίων και να συγκρατεί τα σωματίδια που διασπείρονται από το σώμα. Η απελευθέρωση σωματιδίων και η απόδοση συγκράτησης σωματιδίων των στολών θα πρέπει να αξιολογούνται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας των στολών. Τα ενδύματα θα πρέπει να συσκευάζονται και να διπλώνονται κατά τρόπο που να επιτρέπει στους χειριστές να φορούν τη στολή χωρίς να έρχονται σε επαφή με την εξωτερική επιφάνεια του ενδύματος και χωρίς το ένδυμα να ακουμπάει το δάπεδο.

ii. Βαθμίδα Γ: Τα μαλλιά, τα γένια και τα μουστάκια θα πρέπει να είναι καλυμμένα. Η ενδυμασία, είτε είναι μονόκομματη είτε αποτελείται από δύο κομμάτια, θα πρέπει να μαζεύεται στους καρπούς και να έχει ψηλό λαιμό καθώς επίσης θα πρέπει να φοριούνται κατάλληλα παπούτσια που έχουν απολυμανθεί ή ποδονάρια. Θα πρέπει να ελαχιστοποιούν τη διασπορά ινών και σωματιδίων.

iii. Βαθμίδα Δ: Τα μαλλιά, τα γένια και τα μουστάκια θα πρέπει να καλυμμένα. Θα πρέπει να φοριέται γενική προστατευτική στολή και κατάλληλα παπούτσια που έχουν απολυμανθεί ή ποδονάρια. Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα ώστε να αποφεύγεται η είσοδος επιμολυντών εκτός της καθαρής περιοχής.

iv. Μπορεί να απαιτηθεί επιπλέον ενδυμασία, συμπεριλαμβανομένων γαντιών και μάσκας προσώπου, στις περιοχές βαθμίδας Γ και Δ κατά την εκτέλεση δραστηριοτήτων που θεωρούνται ότι συνιστούν κίνδυνο επιμόλυνσης, όπως ορίζεται από την Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

7.14 Η ενδυμασία καθαρών δωματίων πρέπει να εκτελείται σε αποδυτήρια βαθμίδας κατάλληλης καθαρότητας για να εξασφαλίζεται ότι διατηρείται η καθαρότητα της ενδυμασίας. Ο προσωπικός εξωτερικός ιματισμός, μαζί με κάλτσες (εκτός των προσωπικών εσωρούχων) δεν θα πρέπει να εισάγεται στα αποδυτήρια που οδηγούν απευθείας σε περιοχές βαθμίδας Β και Γ. Οι στολές

εργασίας που είτε είναι μονοκόμματα είτε αποτελούνται από δύο κομμάτια και καλύπτουν όλο το μήκος των βραχιόνων και των ποδιών, καθώς και οι κάλτσες εργασίας που καλύπτουν τα πόδια, θα πρέπει να φοριούνται πριν από την είσοδο στα αποδυτήρια βαθμίδας Β και Γ. Οι στολές και κάλτσες εργασίας δεν θα πρέπει να παρουσιάζουν κίνδυνο επιμόλυνσης των περιοχών ένδυσης ή των διεργασιών.

7.15 Κάθε χειριστής που εισέρχεται σε περιοχές βαθμίδας Β ή Α θα πρέπει να ντύνεται με καθαρά, αποστειρωμένα προστατευτικά ενδύματα (συμπεριλαμβανομένων των καλυμμάτων ματιών και των μασκών) κατάλληλου μεγέθους, σε κάθε είσοδο. Η μέγιστη περίοδος κατά την οποία η αποστειρωμένη ενδυμασία μπορεί να φορεθεί, πριν από την αντικατάστασή της, κατά τη διάρκεια μιας βάρδιας θα πρέπει να ορίζεται ως μέρος του ελέγχου καταλληλότητας της ενδυμασίας.

7.16 Τα γάντια θα πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά κατά τη διάρκεια των εργασιών. Τα ενδύματα και τα γάντια εάν καταστραφούν και αποτελούν κίνδυνο επιμόλυνσης για το προϊόν, θα πρέπει να αλλάζονται αμέσως.

7.17 Τα επαναχρησιμοποιούμενα ενδύματα για τις καθαρές περιοχές θα πρέπει να καθαρίζονται σε μια εγκατάσταση πλυντηρίου διαχωρισμένη κατάλληλα από τις εργασίες παραγωγής, ακολουθώντας μια διεργασία που έχει ελεγχθεί για την καταλληλότητα της και που θα εξασφαλίζει ότι τα ρούχα δεν καταστρέφονται και/ή δεν επιμολύνονται από ίνες ή σωματίδια κατά τη διάρκεια των επανειλημμένων πλύσεων. Τα πλυντήρια ιματισμού δεν θα πρέπει εισάγουν κίνδυνο επιμόλυνσης ή διασταυρούμενης επιμόλυνσης. Ακατάλληλος χειρισμός και χρήση των ενδυμάτων μπορεί να καταστρέψει τις ίνες και να αυξήσει τον κίνδυνο απελευθέρωσης σωματιδίων. Μετά το πλύσιμο και πριν από τη συσκευασία, τα ενδύματα θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για φθορές και οπτική καθαριότητα. Οι διεργασίες διαχείρισης ενδυμάτων θα πρέπει να αξιολογούνται και να καθορίζονται στο πλαίσιο του προγράμματος ελέγχου καταλληλότητας ενδυμάτων και θα πρέπει να περιλαμβάνουν το μέγιστο αριθμό πλύσεων και κύκλων αποστείρωσης.

7.18 Οι δραστηριότητες σε καθαρές περιοχές που δεν είναι κρίσιμες για τις διεργασίες παραγωγής θα πρέπει να περιορίζονται στο ελάχιστο, ειδικά όταν βρίσκονται σε εξέλιξη άσηπτες εργασίες. Η κίνηση του προσωπικού θα πρέπει να είναι αργή, ελεγχόμενη και μεθοδική, ώστε να αποφεύγεται η υπερβολική απελευθέρωση σωματιδίων και οργανισμών εξαιτίας της υπερβολικής δραστηριότητας. Οι χειριστές που εκτελούν άσηπτες εργασίες θα πρέπει να τηρούν την άσηπτη τεχνική αδιαιλίτως ώστε να αποτρέπουν αλλαγές στα ρεύματα του αέρα που ενδέχεται να εισάγουν αέρα χαμηλότερης ποιότητας στην κρίσιμη ζώνη. Η κίνηση σε παρακείμενο χώρο της κρίσιμης ζώνης θα πρέπει να περιορίζεται και να αποφεύγεται η παρεμπόδιση της διαδρομής της ροής αέρα μονής κατεύθυνσης (πρώτου αέρα). Η ανασκόπηση των μελετών οπτικοποίησης της ροής του αέρα θα πρέπει να εξετάζεται ως μέρος του προγράμματος εκπαίδευσης.

8 Παραγωγή και ειδικές τεχνολογίες

Προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη

8.1 Η προετοιμασία των εξαρτημάτων και των υλικών θα πρέπει να πραγματοποιείται σε καθαρό δωμάτιο τουλάχιστον βαθμίδας Δ, προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος μικροβιακής επιμόλυνσης, ενδοτοξινών/πυρετογόνων καθώς και σωματιδιακής επιμόλυνσης, έτσι ώστε το προϊόν να είναι κατάλληλο για αποστείρωση. Όταν το προϊόν παρουσιάζει υψηλό ή ασυνήθιστο κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης (π.χ. το προϊόν ευνοεί ενεργά την ανάπτυξη μικροβιακού φορτίου, το προϊόν θα πρέπει να παραμείνει για μεγάλες περιόδους πριν την πλήρωση ή η επεξεργασία του προϊόντος πραγματοποιείται κυρίως σε δοχεία που δεν είναι κλειστά), τότε η προετοιμασία θα πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας Γ. Η παρασκευή αλοιφών, κρεμών, εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων, πριν από την αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, πρέπει να διενεργείται σε περιβάλλον βαθμίδας τουλάχιστον Γ. Ειδικές οδηγίες σχετικά με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη περιλαμβάνονται στο Παράρτημα 4.

8.2 Οι περιέκτες πρωτογενούς συσκευασίας και τα εξαρτήματα θα πρέπει να καθαρίζονται με επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία διεργασίες ώστε να εξασφαλίζεται ότι η σωματιδιακή επιμόλυνση, οι ενδοτοξίνες/τα πυρετογόνα και το μικροβιακό φορτίο είναι κατάλληλα ελεγχόμενα.

8.3 Η πλήρωση προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας Γ.

8.4 Όταν η Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης αναγνωρίζει ότι εξαιτίας του περιβάλλοντος υπάρχει για το προϊόν κάποιος ασυνήθης κίνδυνος επιμόλυνσης, επειδή, για παράδειγμα, ο ρυθμός πλήρωσης είναι αργός, το στόμιο των περιεκτών είναι πλατύ ή κατ' ανάγκη τα προϊόντα παραμένουν εκτεθειμένα για περισσότερα από λίγα δευτερόλεπτα πριν από το κλείσιμο, τότε η πλήρωση του προϊόντος θα πρέπει να πραγματοποιείται σε βαθμίδα Α με περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας Γ.

8.5 Η επεξεργασία του χύμα διαλύματος θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα στάδιο διήθησης με μικροβιοκρατές φίλτρο, όπου είναι δυνατόν, για τη μείωση του επιπέδου του μικροβιακού φορτίου και των σωματιδίων πριν από την πλήρωση στον τελικό περιέκτη και θα πρέπει να υπάρχει ένας μέγιστος επιτρεπόμενος χρόνος μεταξύ της προετοιμασίας και της πλήρωσης.

8.6 Παραδείγματα εργασιών που διεξάγονται στις διάφορες βαθμίδες παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Παραδείγματα εργασιών και βαθμίδων για εργασίες προετοιμασίας και επεξεργασίας προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη

Βαθμίδα Α	Πλήρωση προϊόντων, εφόσον η εργασία ενέχει εξαιρετικούς κινδύνους.
Βαθμίδα Γ	Προετοιμασία διαλυμάτων εφόσον η εργασία ενέχει εξαιρετικούς κινδύνους. Πλήρωση προϊόντων
Βαθμίδα Δ	Προετοιμασία διαλυμάτων και εξαρτημάτων για επακόλουθη πλήρωση

Άσηπτη προετοιμασία και επεξεργασία

8.7 Η άσηπτη διεργασία θα πρέπει να ορίζεται σαφώς. Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την άσηπτη διεργασία, καθώς και οποιεσδήποτε σχετικές απαιτήσεις, θα πρέπει να εντοπίζονται, να αξιολογούνται και να ελέγχονται κατάλληλα. Η Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης της εγκατάστασης θα πρέπει να καθορίζει σαφώς τα κριτήρια αποδοχής για τους εν λόγω ελέγχους, τις απαιτήσεις για την παρακολούθηση και την επανεξέταση της αποτελεσματικότητάς τους. Θα πρέπει να περιγράφονται και να εφαρμόζονται μέθοδοι και διαδικασίες για τον έλεγχο των κινδύνων αυτών. Οι αποδεκτοί υπολειπόμενοι κίνδυνοι θα πρέπει να τεκμηριώνονται επίσημα.

8.8 Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για τη μείωση της μικροβιακής επιμόλυνσης, των ενδοτοξινών/ πυρετογόνων καθώς και της σωματιδιακής επιμόλυνσης, σύμφωνα με την Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης της εγκατάστασης, κατά την προετοιμασία του άσηπτου περιβάλλοντος, σε όλα τα στάδια επεξεργασίας (συμπε-

ριλαμβανομένων των σταδίων πριν και μετά την αποστείρωση χύμα προϊόντος), και μέχρις ότου το προϊόν σφραγιστεί στον τελικό του περιέκτη. Η παρουσία υλικών, υπεύθυνα για την παραγωγή σωματιδίων και ινών, θα πρέπει να ελαχιστοποιείται στα καθαρά δωμάτια.

8.9 Όπου είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση εξοπλισμού, όπως Συστήματα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS), συστήματα απομόνωσης ή άλλα συστήματα, προκειμένου να μειωθεί η ανάγκη για κρίσιμες παρεμβάσεις στην βαθμίδα Α και να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος επιμόλυνσης. Μπορεί επίσης να εξεταστεί χρήση ρομποτικής και αυτοματισμού των διεργασιών έτσι ώστε να εξαλειφθούν οι άμεσες ανθρωπίνες κρίσιμες παρεμβάσεις (π.χ. τούνελ ξηρής θερμότητας, αυτοματοποιημένη φόρτωση λυοφιλοποιητών, επί τόπου αποστείρωση).

8.10 Παραδείγματα εργασιών που πραγματοποιούνται στις διάφορες περιβαλλοντικές βαθμίδες δίνονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Παραδείγματα εργασιών και βαθμίδων για άσηπτες εργασίες προετοιμασίας και επεξεργασίας

Βαθμίδα Α	- Άσηπτη συναρμολόγηση εξοπλισμού πλήρωσης. - Συνδέσεις που πραγματοποιούνται υπό άσηπτες συνθήκες (όπου οι επιφάνειες του αποστειρωμένου προϊόντος είναι εκτεθειμένες) που βρίσκονται μετά το τελικό φίλτρο αποστείρωσης. Οι συνδέσεις αυτές θα πρέπει να αποστειρώνονται με ατμό όποτε είναι δυνατόν. - Άσηπτη σύνθεση και ανάμειξη. - Αναπλήρωση του στείρου χύμα προϊόντος, των περιεκτών και των πωμάτων. - Απομάκρυνση και ψύξη των μη προστατευμένων ειδών από τους αποστειρωτές (π.χ. χωρίς συσκευασία) - Τοποθέτηση και μεταφορά των αποστειρωμένων πρωτογενών υλικών συσκευασίας στη γραμμή άσηπτης πλήρωσης όταν αυτά δεν είναι τυλιγμένα. - Άσηπτη πλήρωση, σφράγιση περιεκτών, όπως αμπούλες, κλείσιμο φιαλιδίων μεταφορά των ανοιχτών ή μερικώς πωματισμένων φιαλιδίων. - Φόρτωση λυοφιλοποιητή.
Βαθμίδα Β	- Περιβάλλον χώρος για βαθμίδα Α (όταν δεν πρόκειται για σύστημα απομόνωσης) - Μεταφορά ή αναμονή του εξοπλισμού, των εξαρτημάτων και των βοηθητικών ειδών για εισαγωγή στη βαθμίδα Α, ενώ προστατεύονται από τον περιβάλλοντα χώρο.
Βαθμίδα Γ	- Προετοιμασία των διαλυμάτων προς διήθηση, συμπεριλαμβανομένης της δειγματοληψίας και της ζύγισης.
Βαθμίδα Δ	- Καθαρισμός του εξοπλισμού - Χειρισμός των σκευών, του εξοπλισμού και των εξαρτημάτων μετά τον καθαρισμό. - Συναρμολόγηση των καθαρισμένων σκευών, του εξοπλισμού και των εξαρτημάτων υπό ροή φιλτραρισμένου αέρα μέσω HEPA πριν την αποστείρωση. - Συναρμολόγηση του κλειστού και αποστειρωμένου συστήματος μονής χρήσης (Single Use Systems SUS) με χρήση ενσωματωμένης συσκευής στείρας σύνδεσης.

8.11 Για στείρα προϊόντα όπου η τελική σύνθεση δεν μπορεί να διηθηθεί, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα ακόλουθα:

- Όλος ο εξοπλισμός που έρχεται σε επαφή με το προϊόν και τα συστατικά θα πρέπει να αποστειρώνεται πριν από τη χρήση
- Όλες οι πρώτες ύλες ή τα ενδιάμεσα προϊόντα θα πρέπει να αποστειρώνονται και να προστίθενται άσηπτως.
- Τα χύμα διαλύματα ή ενδιάμεσα προϊόντα θα πρέπει να αποστειρώνονται.

8.12 Η αποσυσκευασία, η συναρμολόγηση και η προετοιμασία του αποστειρωμένου εξοπλισμού, των εξαρ-

τημάτων και των βοηθητικών ειδών με άμεση ή έμμεση επαφή με το προϊόν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως άσηπτη διεργασία και να πραγματοποιείται σε χώρο βαθμίδας Α με περιβάλλον βαθμίδας Β. Η προετοιμασία της γραμμής πλήρωσης και η πλήρωση του στείρου προϊόντος θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως άσηπτη διεργασία και να εκτελούνται σε βαθμίδα Α με περιβάλλον βαθμίδας Β. Όπου χρησιμοποιείται σύστημα απομόνωσης (isolator) ο περιβάλλον χώρος θα πρέπει να είναι σε συμφωνία με την παράγραφο 4.20.

8.13 Η προετοιμασία και η πλήρωση στείρων προϊόντων, όπως είναι οι αλοιφές, οι κρέμες, τα εναιωρήματα

και τα γαλακτώματα, θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε βαθμίδα Α με περιβάλλον βαθμίδας Β όταν το προϊόν και τα εξαρτήματα εκτίθενται στο περιβάλλον και το προϊόν δεν διηθείται στην συνέχεια (μέσω φίλτρου αποστείρωσης) ή όταν δεν αποστειρώνεται στον τελικό περιέκτη. Όταν χρησιμοποιείται σύστημα απομόνωσης (isolator) ή RABS, ο περιβάλλον χώρος θα πρέπει να είναι σε συμφωνία με την παράγραφο 4.20.

8.14 Οι άσηπτες συνδέσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε βαθμίδα Α με περιβάλλον βαθμίδας Β εκτός αν στη συνέχεια αυτές αποστειρωθούν επιτόπου ή πραγματοποιηθούν με ενσωματωμένες συσκευές στείρας σύνδεσης οι οποίες ελαχιστοποιούν οποιαδήποτε πιθανή επιμόλυνση από το άμεσο περιβάλλον. Οι ενσωματωμένες συσκευές στείρας σύνδεσης θα πρέπει να σχεδιάζονται για να μετριάσουν τον κίνδυνο επιμόλυνσης.

Όταν χρησιμοποιείται σύστημα απομόνωσης, ο περιβάλλον χώρος θα πρέπει να είναι σε συμφωνία με την παράγραφο 4.20. Οι άσηπτες συνδέσεις θα πρέπει να αξιολογούνται κατάλληλα και να επαληθεύεται η αποτελεσματικότητά τους. Για απαιτήσεις σχετικά με τις ενσωματωμένες συσκευές στείρας σύνδεσης βλ. παραγράφους 8.129 και 8.130.

8.15 Οι άσηπτοι χειρισμοί (συμπεριλαμβανομένων των μη ενσωματωμένων συσκευών στείρας σύνδεσης) θα πρέπει να ελαχιστοποιούνται με χρήση λύσεων μηχανικού σχεδιασμού, όπως είναι προσυναρμολογημένος και αποστειρωμένος εξοπλισμός. Όποτε είναι εφικτό, οι σωληνώσεις και ο εξοπλισμός που έρχονται σε επαφή με το προϊόν θα πρέπει να προσυναρμολογούνται και να αποστειρώνονται επιτόπου.

8.16 Θα πρέπει να υπάρχει μία εγκεκριμένη λίστα με επιτρεπόμενες και ελεγμένες ως προς την καταλληλότητα τους παρεμβάσεις, εγγενείς και διορθωτικές, οι οποίες μπορεί να συμβούν κατά την παραγωγή (βλ. παράγραφο 9.34). Οι παρεμβάσεις θα πρέπει να σχεδιάζονται προσεκτικά ώστε να διασφαλίζεται ότι ελαχιστοποιείται αποτελεσματικά ο κίνδυνος επιμόλυνσης του περιβάλλοντος, της διεργασίας και του προϊόντος. Η διεργασία σχεδιασμού των παρεμβάσεων θα πρέπει να περιλαμβάνει την εξέταση τυχόν επιπτώσεων στις ροές αέρα και στις κρίσιμες επιφάνειες και προϊόντα. Όποτε αυτό είναι δυνατόν, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται λύσεις μηχανικού σχεδιασμού για την ελαχιστοποίηση της εμπλοκής από τους χειριστές κατά την παρέμβαση. Η άσηπτη τεχνική θα πρέπει να παρατηρείται ανά πάσα στιγμή, συμπεριλαμβανομένης της κατάλληλης χρήσης αποστειρωμένων εργαλείων για χειρισμούς. Οι διαδικασίες που απαριθμούν τους τύπους των εγγενών και διορθωτικών παρεμβάσεων, καθώς και τον τρόπο εκτέλεσής τους, θα πρέπει να παραμένουν ενημερωμένες και να αξιολογούνται αρχικά μέσω της διαχείρισης κινδύνου και της προσομοίωσης της άσηπτης διεργασίας. Οι μη ελεγμένες για την καταλληλότητα τους παρεμβάσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις, δίνοντας τη δέουσα προσοχή στους κινδύνους που συνδέονται με την παρέμβαση και με την έγκριση της μονάδας ποιότητας. Οι λεπτομέρειες της παρέμβασης που διεξάγεται θα πρέπει να υπόκεινται σε

αξιολόγηση κινδύνου, να καταγράφονται και να διερευνώνται πλήρως σύμφωνα με το Φαρμακευτικό Σύστημα Ποιότητας του παραγωγού. Οποιοσδήποτε μη ελεγμένος για την καταλληλότητα τους παρεμβάσεις θα πρέπει να αξιολογούνται διεξοδικά από το τμήμα ποιότητας και να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διάθεση των παρτίδων.

8.17 Οι παρεμβάσεις και οι διακοπές πρέπει να καταγράφονται στο δελτίο παραγωγής της παρτίδας. Κάθε διακοπή της γραμμής ή παρέμβαση θα πρέπει να τεκμηριώνεται επαρκώς στα δελτία παραγωγής με τον σχετικό χρόνο, τη διάρκεια του συμβάντος και τους εμπλεκόμενους χειριστές (βλ. παράγραφο 9.34).

8.18 Η διάρκεια της κάθε πτυχής της άσηπτης προετοιμασίας και επεξεργασίας θα πρέπει να ελαχιστοποιείται και να περιορίζεται σε καθορισμένο και επικυρωμένο ως προς την αξιοπιστία μέγιστο χρόνο, συμπεριλαμβανομένων:

i. Το χρόνο αναμονής μεταξύ του καθαρισμού, του στεγνώματος και της αποστείρωσης του εξοπλισμού, των εξαρτημάτων και του περιέκτη.

ii. Το χρόνο αναμονής για τον αποστειρωμένο εξοπλισμό, τα εξαρτήματα και τους περιέκτες πριν από τη χρήση και κατά την πλήρωση/συναρμολόγηση.

iii. Το χρόνο αναμονής για ένα περιβάλλον που έχει απομακρυνθεί η επιμόλυνση, όπως είναι το RABS ή ένα σύστημα απομόνωσης πριν τη χρήση.

iv. Το χρόνο μεταξύ της έναρξης της προετοιμασίας ενός προϊόντος και της αποστείρωσης ή της διήθησής του μέσω μικροβιοκρατούς φίλτρου (εάν υπάρχει) έως το τέλος της άσηπτης πλήρωσης. Θα πρέπει να υπάρχει ένας μέγιστος επιτρεπόμενος χρόνος για κάθε προϊόν που να λαμβάνει υπόψη τη σύνθεσή του και την προβλεπόμενη μέθοδο αποθήκευσης.

v. Το χρόνο αναμονής για το αποστειρωμένο προϊόν πριν την πλήρωση.

vi. Το χρόνο άσηπτης επεξεργασίας.

vii. Το χρόνο πλήρωσης.

8.19 Οι άσηπτες εργασίες (συμπεριλαμβανομένης της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας) θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση από προσωπικό με εξειδίκευση στην άσηπτη επεξεργασία για να επαληθεύεται η σωστή απόδοση των εργασιών, συμπεριλαμβανομένης της συμπεριφοράς του χειριστή στο καθαρό δωμάτιο και η αντιμετώπιση ακατάλληλων πρακτικών, εάν αυτές εντοπιστούν.

Τελική επεξεργασία στείρων προϊόντων

8.20 Οι ανοιχτοί περιέκτες πρωτογενούς συσκευασίας θα πρέπει να διατηρούνται υπό συνθήκες βαθμίδας Α με τον κατάλληλο περιβάλλοντα χώρο για την τεχνολογία, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.20. Για μερικώς πωματισμένα φιαλίδια ή προγεμισμένες σύριγγες (βλ. παράγραφο 8.126)

8.21 Οι τελικοί περιέκτες πρέπει να κλείνονται με κατάλληλα επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία μεθόδους.

8.22 Όπου οι τελικοί περιέκτες κλείνουν με σύντηξη, π.χ. Τεχνολογία Εμφύσησης - Πλήρωσης - Σφράγισης (BFS), Διαμόρφωση- Πλήρωσης - Σφράγισης (FFS), μικρού και μεγάλου όγκου ασκού παρεντερικών (SVP & LVP),

γυάλινες ή πλαστικές φύσιγγες, οι κρίσιμες παράμετροι και οι μεταβλητές που επηρεάζουν την ακεραιότητα της σφράγισης θα πρέπει να αξιολογούνται, να προσδιορίζονται, να ελέγχονται αποτελεσματικά και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια των εργασιών. Οι γυάλινες φύσιγγες, οι μονάδες BFS και οι περιέκτες μικρού όγκου (≤ 100 ml) που έχουν σφραγιστεί με σύντηξη θα πρέπει να υπόκεινται σε 100% έλεγχο ακεραιότητας με χρήση επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία μεθόδων. Για περιέκτες μεγάλου όγκου (> 100 ml) που έχουν σφραγιστεί με σύντηξη, η μειωμένη δειγματοληψία μπορεί να είναι αποδεκτή όπου αυτό δικαιολογείται επιστημονικά και βασίζεται σε δεδομένα που αποδεικνύουν τη συνοχή της υπάρχουσας διεργασίας καθώς και υψηλό επίπεδο ελέγχου της διεργασίας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο οπτικός έλεγχος δεν θεωρείται αποδεκτή μέθοδος ελέγχου ακεραιότητας.

8.23 Θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα προϊόντων που χρησιμοποιούν συστήματα διαφορετικά από τη σύντηξη και να ελέγχονται για ακεραιότητα χρησιμοποιώντας επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία μεθόδους. Η συχνότητα του ελέγχου θα πρέπει να βασίζεται στη γνώση και την εμπειρία για τους περιεκτών και για τα συστήματα κλεισίματος που χρησιμοποιούνται. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα επιστημονικά τεκμηριωμένο σχέδιο δειγματοληψίας. Το μέγεθος του δείγματος θα πρέπει να βασίζεται σε πληροφορίες, όπως η διαχείριση των προμηθευτών, οι προδιαγραφές των εξαρτημάτων συσκευασίας και η γνώση της διεργασίας.

8.24 Οι περιέκτες που σφραγίζονται υπό κενό θα πρέπει να ελέγχονται για τη διατήρηση του κενού μετά από μια κατάλληλη προκαθορισμένη περίοδο πριν από την πιστοποίηση/αποδέσμευση και κατά τη διάρκεια ζωής τους.

8.25 Η επικύρωση της αξιοπιστίας της ακεραιότητας του κλεισίματος του περιέκτη θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τυχόν απαιτήσεις μεταφοράς ή αποστολής που ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά την ακεραιότητα του περιέκτη (π.χ. από αποσυμπίεση ή ακραίες θερμοκρασίες).

8.26 Όπου ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για το κλείσιμο με κυάθιο των φιαλιδίων μπορεί να δημιουργήσει μεγάλες ποσότητες μη ζώντων (non-viable) σωματιδίων, θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την πρόληψη της επιμόλυνσης από σωματίδια, όπως η τοποθέτηση του εξοπλισμού σε έναν φυσικά ξεχωριστό σταθμό εξοπλισμένο με επαρκή εξαγωγή αέρα.

8.27 Η τοποθέτηση κυαθίου στα φιαλίδια των άσηπτα γεμισμένων προϊόντων μπορεί να πραγματοποιηθεί ως άσηπτη διεργασία με χρήση αποστειρωμένων κυαθίων ή ως μια καθαρή διεργασία εκτός της περιοχής άσηπτης επεξεργασίας. Όταν υιοθετείται η τελευταία προσέγγιση, τα φιαλίδια θα πρέπει να προστατεύονται από συνθήκες βαθμίδας Α μέχρι το σημείο εξόδου από την περιοχή άσηπτης επεξεργασίας και, στη συνέχεια, τα πωματισμένα φιαλίδια θα πρέπει να προστατεύονται με παροχή αέρα βαθμίδας Α έως ότου τοποθετηθεί το κυάθιο. Ο περιβάλλων χώρος της παροχής αέρα βαθμίδας Α θα πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις απαιτήσεις της βαθμίδας Δ. Όταν

η τοποθέτηση κυαθίου γίνεται χειροκίνητα θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό συνθήκες βαθμίδας Α, είτε σε κατάλληλα σχεδιασμένο σύστημα απομόνωσης είτε σε βαθμίδα Α με περιβάλλον βαθμίδας Β.

8.28 Όπου η τοποθέτηση κυαθίων των άσηπτα γεμισμένων στερίων προϊόντων πραγματοποιείται ως καθαρή διεργασία υπό την προστασία παροχής αέρα βαθμίδας Α, τα φιαλίδια χωρίς πώμα ή με μετατοπισμένα πώματα θα πρέπει να απομακρύνονται πριν τοποθέτηση κυαθίου. Θα πρέπει να υπάρχουν κατάλληλα αξιολογημένες, αυτοματοποιημένες μέθοδοι για την ανίχνευση του ύψους πώματος.

8.29 Όπου απαιτείται ανθρώπινη παρέμβαση στο σταθμό τοποθέτησης κυαθίου, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλα τεχνολογικά και οργανωτικά μέτρα για την αποφυγή άμεσης επαφής με τα φιαλίδια και την ελαχιστοποίηση της επιμόλυνσης. Τα RABS και τα συστήματα απομόνωσης μπορεί να είναι ευεργετικά για τη διασφάλιση των απαιτούμενων συνθηκών.

8.30 Όλοι οι γεμισμένοι περιέκτες παρεντερικών προϊόντων θα πρέπει να επιθεωρούνται ένας προς έναν για εξωγενή επιμόλυνση ή άλλα ελαττώματα. Η ταξινόμηση και η κρίσιμότητα των ελαττωμάτων θα πρέπει να προσδιορίζονται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας και να βασίζονται στον κίνδυνο και τη γνώση του ιστορικού. Οι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτούς, τον πιθανό αντίκτυπο του ελαττώματος στον ασθενή και την οδό χορήγησης. Οι διάφοροι τύποι ελαττωμάτων θα πρέπει να κατηγοριοποιούνται και να αναλύονται οι αποδόσεις των παρτίδων. Οι παρτίδες με ασυνήθιστα επίπεδα ελαττωμάτων, σε σύγκριση με συνήθεις αριθμούς ελαττωμάτων για τη διεργασία (με βάση δεδομένα ρουτίνας και τάσεων), θα πρέπει να διερευνώνται. Θα πρέπει να δημιουργηθεί και να διατηρείται μια βιβλιοθήκη ελαττωμάτων που να καταγράφει όλες τις γνωστές κατηγορίες ελαττωμάτων. Η βιβλιοθήκη ελαττωμάτων θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση του προσωπικού παραγωγής και του τμήματος διασφάλισης ποιότητας. Δεν θα πρέπει να εντοπιστούν κρίσιμα ελαττώματα κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μεταγενέστερης δειγματοληψίας και επιθεώρησης αποδεκτών περιεκτών. Οποιοδήποτε κρίσιμο ελάττωμα εντοπίζεται στη συνέχεια θα πρέπει να ενεργοποιεί διερεύνηση καθώς υποδηλώνει πιθανή αποτυχία της αρχικής διεργασίας οπτικού ελέγχου.

8.31 Όταν ο οπτικός έλεγχος εκτελείται χειροκίνητα θα πρέπει να διεξάγεται υπό κατάλληλες και ελεγχόμενες συνθήκες φωτισμού και φόντου. Τα ποσοστά του οπτικού ελέγχου θα πρέπει να είναι κατάλληλα ελεγχόμενα και αξιολογημένα. Οι χειριστές που εκτελούν τον οπτικό έλεγχο θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο καταλληλότητας για οπτικό έλεγχο (ενώ φορούν διορθωτικούς φακούς, εάν αυτοί φοριούνται συνήθως) τουλάχιστον ετησίως. Ο έλεγχος καταλληλότητας θα πρέπει να πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας κατάλληλα δείγματα από τη βιβλιοθήκη σετ ελαττωμάτων του παραγωγού και λαμβάνοντας υπόψη τα σενάρια χειρίστης περίπτωσης (π.χ. χρόνος οπτικού ελέγχου, ταχύτητα γραμμής όπου

το προϊόν μεταφέρεται στον χειριστή από σύστημα μεταφοράς, μέγεθος περιέκτη ή κόπωση) και θα πρέπει να περιλαμβάνει ελέγχους της όρασης. Θα πρέπει να ελαχιστοποιούνται οι περισπασμοί του χειριστή και θα πρέπει να γίνονται συχνά διαλείμματα κατάλληλης διάρκειας από τον οπτικό έλεγχο.

8.32 Όπου χρησιμοποιούνται αυτοματοποιημένες μέθοδοι οπτικού ελέγχου, η διεργασία θα πρέπει να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία για τον εντοπισμό γνωστών ελαττωμάτων (τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος ή την ασφάλεια) και να είναι ισάξια ή καλύτερη από τις μεθόδους χειροκίνητου οπτικού ελέγχου. Η απόδοση του εξοπλισμού θα πρέπει να δοκιμάζεται χρησιμοποιώντας αντιπροσωπευτικά ελαττώματα πριν από την εκκίνηση και σε τακτά χρονικά διαστήματα σε όλη την παρτίδα.

8.33 Τα αποτελέσματα του οπτικού ελέγχου θα πρέπει να καταγράφονται και οι τύποι και οι αριθμοί ελαττωμάτων να διερευνώνται για τάσεις. Τα επίπεδα απόρριψης για τους διάφορους τύπους ελαττωμάτων θα πρέπει επίσης να ελέγχονται για τάσεις με βάση στατιστικές αρχές. Ο αντίκτυπος στο προϊόν στην αγορά θα πρέπει να αξιολογείται ως μέρος της έρευνας όταν παρατηρούνται δυσμενείς τάσεις.

Αποστείρωση

8.34 Όπου είναι δυνατόν, το τελικό προϊόν θα πρέπει να αποστειρώνεται στον τελικό περιέκτη, χρησιμοποιώντας μια επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία και ελεγχόμενη διαδικασία αποστείρωσης, καθώς αυτό παρέχει μεγαλύτερη διασφάλιση στείρας από μια επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία και ελεγχόμενη διεργασία στείρας διήθησης και/ή άσηπτη επεξεργασία. Όπου δεν είναι δυνατό για ένα προϊόν να υποβληθεί σε αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο να χρησιμοποιείται τελική θερμική επεξεργασία μετά την άσηπτη επεξεργασία, σε συνδυασμό με άσηπτη διεργασία για βελτιωμένη διασφάλιση της στείρας.

8.35 Η επιλογή, ο σχεδιασμός και η θέση του εξοπλισμού και του κύκλου/προγράμματος που χρησιμοποιείται για την αποστείρωση θα πρέπει να βασίζεται σε επιστημονικές αρχές και δεδομένα τα οποία αποδεικνύουν την επαναληψιμότητα και την αξιοπιστία της διεργασίας αποστείρωσης. Όλες οι παράμετροι θα πρέπει να καθορίζονται και, όπου είναι κρίσιμο, θα πρέπει να ελέγχονται, να παρακολουθούνται και να καταγράφονται.

8.36 Όλες οι διεργασίες αποστείρωσης πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία. Οι μελέτες επικύρωσης της αξιοπιστίας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σύνθεση του προϊόντος, τις συνθήκες αποθήκευσης και τον μέγιστο χρόνο μεταξύ της έναρξης της προετοιμασίας ενός προϊόντος ή υλικού που πρόκειται να αποστειρωθεί και της αποστείρωσής του. Πριν από την υιοθέτηση οποιασδήποτε διεργασίας αποστείρωσης, η καταλληλότητά της για το προϊόν και τον εξοπλισμό και η αποτελεσματικότητά της στη σταθερή επίτευξη των επιθυμητών συνθηκών αποστείρωσης σε όλα τα μέρη κάθε τύπου προς επεξεργασία φορτίου θα πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία κυρίως με φυσικές μετρήσεις και, όπου κρίνεται κατάλληλο, με βιο-

λογικούς δείκτες. Για αποτελεσματική αποστείρωση, το σύνολο του προϊόντος και οι επιφάνειες του εξοπλισμού και των εξαρτημάτων θα πρέπει να υπόκεινται στην απαιτούμενη επεξεργασία και η διεργασία θα πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να διασφαλίζεται ότι αυτό επιτυγχάνεται.

8.37 Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν η μέθοδος αποστείρωσης του προϊόντος που υιοθετήθηκε δεν περιγράφεται στην τρέχουσα έκδοση της Φαρμακοποιίας ή όταν χρησιμοποιείται για ένα προϊόν που δεν είναι απλό υδατικό διάλυμα. Όπου είναι δυνατόν, η αποστείρωση με θερμότητα είναι η μέθοδος επιλογής.

8.38 Θα πρέπει να καθιερωθούν επικυρωμένα ως προς την αξιοπιστία σχήματα φόρτωσης για όλες τις διεργασίες αποστείρωσης και τα σχήματα φόρτωσης θα πρέπει να υπόκεινται σε περιοδική επανεπικύρωση της αξιοπιστίας. Τα μέγιστα και ελάχιστα φορτία θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη ως μέρος της συνολικής στρατηγικής επικύρωσης της αξιοπιστίας φορτίων.

8.39 Η εγκυρότητα της διεργασίας αποστείρωσης θα πρέπει να ανασκοπείται και να επαληθεύεται σε προγραμματισμένα διαστήματα, βάσει κινδύνου. Οι κύκλοι αποστείρωσης με θερμότητα θα πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία εκ νέου με ελάχιστη συχνότητα τουλάχιστον ετησίως για τα σχήματα φόρτωσης που θεωρούνται οι χειρίστες περιπτώσεις. Άλλα σχήματα φόρτωσης θα πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία με συχνότητα που αιτιολογείται στην Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

8.40 Οι παράμετροι συνήθους λειτουργίας θα πρέπει να καθορίζονται και να τηρούνται για όλες τις διεργασίες αποστείρωσης, π.χ. φυσικές παραμέτρους και σχήματα φόρτωσης.

8.41 Θα πρέπει να υπάρχουν μηχανισμοί για την ανίχνευση ενός κύκλου αποστείρωσης που δεν συμμορφώνεται με τις επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία παραμέτρους. Οποιαδήποτε αποτυχημένη αποστείρωση ή αποστείρωση που έχει αποκλίνει από την επικυρωμένη ή προς την αξιοπιστία διεργασία (π.χ. έχει μεγαλύτερες ή μικρότερες φάσεις, όπως κύκλους θέρμανσης) θα πρέπει να διερευνηθεί.

8.42 Οι κατάλληλοι βιολογικοί δείκτες που τοποθετούνται σε κατάλληλες θέσεις θα πρέπει να θεωρούνται ως πρόσθετη μέθοδος για την υποστήριξη της επικύρωσης της αξιοπιστίας της διεργασίας αποστείρωσης. Οι βιολογικοί δείκτες θα πρέπει να αποθηκεύονται και να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παραγωγού. Όπου οι βιολογικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη της επικύρωσης της αξιοπιστίας και/ή για την παρακολούθηση μιας διεργασίας αποστείρωσης (π.χ. με αιθυλενοξειδίο), θετικοί έλεγχοι θα πρέπει να πραγματοποιούνται για κάθε κύκλο αποστείρωσης. Εάν χρησιμοποιούνται βιολογικοί δείκτες, θα πρέπει να λαμβάνονται αυστηρές προφυλάξεις για την αποφυγή μεταφοράς μικροβιακής επιμόλυνσης στην παραγωγή ή σε άλλες διεργασίες ελέγχου. Μεμονωμένα τα αποτελέσματα των βιολογικών δεικτών δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παράκαμψη άλλων κρίσιμων παραμέτρων και στοιχείων σχεδιασμού της διεργασίας.

8.43 Η αξιοπιστία των βιολογικών δεικτών είναι σημαντική. Οι προμηθευτές θα πρέπει να είναι αξιολογημένοι και οι συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης θα πρέπει να ελέγχονται, προκειμένου να μην διακυβεύεται η ποιότητα του βιολογικού δείκτη. Πριν από τη χρήση μιας νέας παρτίδας βιολογικών δεικτών, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ο πληθυσμός, η καθαρότητα και η ταυτότητα του οργανισμού δείκτη της παρτίδας. Για άλλες κρίσιμες παραμέτρους, π.χ. η τιμή D, η τιμή Z, το πιστοποιητικό παρτίδας που παρέχεται από τον αξιολογημένο προμηθευτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί κανονικά.

8.44 Θα πρέπει να υπάρχει ένας σαφής τρόπος διαφοροποίησης προϊόντων, εξοπλισμού και εξαρτημάτων που δεν έχουν υποβληθεί σε διεργασία αποστείρωσης από εκείνα που έχουν. Ο εξοπλισμός, όπως καλάθια ή δίσκοι που χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά προϊόντων, άλλων εξαρτημάτων εξοπλισμού και/ή εξαρτημάτων θα πρέπει να φέρουν σαφή επισήμανση (ή να παρακολουθούνται ηλεκτρονικά) με το όνομα του προϊόντος και τον αριθμό παρτίδας και μια ένδειξη για το εάν έχει αποστειρωθεί ή όχι. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν δείκτες, όπως ταινία αποστείρωσης ή δείκτες ακτινοβολίας, όπου κρίνεται κατάλληλο, για να υποδείξουν εάν μια παρτίδα (ή υλικό υποπαρτίδας, εξάρτημα, εξοπλισμός) έχει υποστεί ή όχι διεργασία αποστείρωσης. Ωστόσο, αυτοί οι δείκτες δείχνουν μόνο ότι έχει πραγματοποιηθεί η διεργασία αποστείρωσης, δεν υποδεικνύουν τη στεριότητα του προϊόντος ή την επίτευξη του απαιτούμενου επιπέδου διασφάλισης στεριότητας.

8.45 Τα αρχεία αποστείρωσης θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για κάθε κύκλο αποστείρωσης. Κάθε κύκλος πρέπει να έχει ένα μοναδικό αναγνωριστικό. Η συμμόρφωσή τους θα πρέπει να ανασκοπείται και να εγκρίνεται ως μέρος της διαδικασίας πιστοποίησης/αποδέσμευσης παρτίδας.

8.46 Όπου απαιτείται, τα υλικά, ο εξοπλισμός και τα εξαρτήματα θα πρέπει να αποστειρώνονται με επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία μεθόδους κατάλληλες για το συγκεκριμένο υλικό. Θα πρέπει να παρέχεται κατάλληλη προστασία μετά την αποστείρωση για την αποφυγή επαναμόλυνσης. Εάν τα αποστειρωμένα αντικείμενα δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως μετά την αποστείρωση, αυτά θα πρέπει να αποθηκεύονται σε κατάλληλα σφραγισμένη συσκευασία και θα πρέπει να καθοριστεί μέγιστος χρόνος αναμονής. Όπου δικαιολογείται, εξαρτήματα που έχουν συσκευαστεί με πολλαπλές στρώσεις αποστειρωμένων συσκευασιών δεν χρειάζεται να αποθηκεύονται σε καθαρό δωμάτιο εάν η ακεραιότητα και η διαμόρφωση της αποστειρωμένης συσκευασίας επιτρέπει την εύκολη απολύμανση των αντικειμένων κατά τη μεταφορά από τους χειριστές στη βαθμίδα A (π.χ. με τη χρήση πολλαπλών αποστειρωμένων καλυμμάτων που μπορούν να αφαιρεθούν σε κάθε μεταφορά από χαμηλότερη σε υψηλότερη βαθμίδα). Όπου η προστασία επιτυγχάνεται με περιορισμό σε σφραγισμένη συσκευασία, αυτή η διεργασία συσκευασίας θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την αποστείρωση.

8.47 Όταν τα υλικά, ο εξοπλισμός, τα εξαρτήματα και τα βοηθητικά αντικείμενα αποστειρώνονται σε σφραγισμέ-

νη συσκευασία και στη συνέχεια μεταφέρονται στη βαθμίδα A, αυτό θα πρέπει να γίνεται χρησιμοποιώντας κατάλληλα επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία μεθόδους (για παράδειγμα, αεροφράκτες ή ανοίγματα διέλευσης) μαζί με απολύμανση του εξωτερικού της σφραγισμένης συσκευασίας. Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί η χρήση τεχνολογίας Συστήματος/Θύρας Ταχείας Μεταφοράς (Rapid Transfer System/Port - RTP). Αυτές οι μέθοδοι θα πρέπει να αποδεικνύεται ότι ελέγχουν αποτελεσματικά τον πιθανό κίνδυνο επιμόλυνσης των περιοχών βαθμίδας A και B και, ομοίως, η διαδικασία απολύμανσης θα πρέπει να αποδεικνύεται αποτελεσματική ως προς τη μείωση τυχόν επιμόλυνσης στη συσκευασία σε αποδεκτά επίπεδα για την είσοδο του αντικειμένου στις περιοχές βαθμίδας B και βαθμίδας A.

8.48 Όταν υλικά, εξοπλισμός, εξαρτήματα και βοηθητικά αντικείμενα αποστειρώνονται σε σφραγισμένες συσκευασίες ή περιέκτες, η συσκευασία θα πρέπει να είναι κατάλληλη για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επιμόλυνσης από σωματίδια, μικρόβια, ενδοτοξίνες/πυρετογόνα ή χημικά και για συμβατότητα με την επιλεγμένη μέθοδο αποστείρωσης. Η διεργασία σφράγισης της συσκευασίας θα πρέπει να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία. Η επικύρωση της αξιοπιστίας θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την ακεραιότητα του αποστειρωμένου προστατευτικού συστήματος φραγμού, τον μέγιστο χρόνο αναμονής πριν από την αποστείρωση και τη μέγιστη διάρκεια ζωής που έχει δοθεί στα αποστειρωμένα είδη. Η ακεραιότητα του αποστειρωμένου προστατευτικού συστήματος φραγμού για καθένα από τα αποστειρωμένα είδη θα πρέπει να ελέγχεται πριν από τη χρήση.

8.49 Για υλικά, εξοπλισμό, εξαρτήματα και βοηθητικά είδη που δεν έρχονται σε άμεση ή έμμεση επαφή με το προϊόν και είναι απαραίτητα για άσηπτη επεξεργασία αλλά δεν μπορούν να αποστειρωθούν, θα πρέπει να υπάρχει μια αποτελεσματική και επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία διεργασία απολύμανσης και μεταφοράς. Αυτά τα είδη, αφού απολυμανθούν, θα πρέπει να προστατεύονται για την αποφυγή επαναμόλυνσης. Αυτά τα είδη, καθώς και άλλα που αντιπροσωπεύουν πιθανές οδούς επιμόλυνσης, θα πρέπει να περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης.

Αποστείρωση με Θερμότητα

8.50 Κάθε κύκλος αποστείρωσης με θερμότητα θα πρέπει να καταγράφεται είτε ηλεκτρονικά είτε σε έντυπη μορφή, χρησιμοποιώντας εξοπλισμό με την κατάλληλη ορθότητα και ακρίβεια επανάληψης. Το σύστημα θα πρέπει να διαθέτει ασφαλιστικές δικλείδες και/ή επιπλέον όργανα ελέγχου και παρακολούθησης για την ανίχνευση κύκλου που δεν συμμορφώνεται με τις επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία απαιτήσεις παραμέτρων κύκλου και την ακύρωση ή την αποτυχία αυτού του κύκλου (π.χ. με τη χρήση δυο συστημάτων/διπλών ανιχνευτών που συνδέονται με ανεξάρτητα συστήματα ελέγχου και παρακολούθησης).

8.51 Η θέση των ανιχνευτών θερμοκρασίας που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο και/ή την καταγραφή θα πρέπει να προσδιορίζεται κατά την επικύρωση της αξιοπιστίας και να επιλέγεται βάσει του σχεδιασμού του

συστήματος έτσι ώστε να καταγράφονται σωστά και να αντιπροσωπεύονται οι συνθήκες του κύκλου ρουτίνας. Οι μελέτες επικύρωσης της αξιοπιστίας θα πρέπει να σχεδιάζονται για να αποδεικνύουν την καταλληλότητα του συστήματος ελέγχου και καταγραφής των θέσεων των ανιχνευτών και θα πρέπει να περιλαμβάνουν την επαλήθευση της λειτουργίας και της θέσης αυτών των ανιχνευτών με τη χρήση ανεξάρτητου ανιχνευτή παρακολούθησης που βρίσκεται στην ίδια θέση κατά την επικύρωση της αξιοπιστίας.

8.52 Το σύνολο του φορτίου θα πρέπει να φτάσει στην απαιτούμενη θερμοκρασία πριν ξεκινήσει η μέτρηση του χρόνου-περιόδου αποστείρωσης. Για κύκλους αποστείρωσης που ελέγχονται με τη χρήση ανιχνευτή αναφοράς εντός του φορτίου, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη διασφάλιση ότι ο ανιχνευτής θερμοκρασίας στο φορτίο ελέγχεται εντός καθορισμένου εύρους θερμοκρασίας πριν από την έναρξη του κύκλου.

8.53 Μετά την ολοκλήρωση της φάσης υψηλής θερμοκρασίας ενός κύκλου αποστείρωσης με θερμότητα, θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις κατά της επιμόλυνσης ενός αποστειρωμένου φορτίου κατά την ψύξη. Κάθε ψυκτικό υγρό ή αέριο που έρχεται σε επαφή με το προϊόν ή το αποστειρωμένο υλικό θα πρέπει να αποστειρώνεται.

8.54 Στις περιπτώσεις όπου έχει εγκριθεί η παραμετρική αποδέσμευση, θα πρέπει να εφαρμόζεται ένα εύρωστο σύστημα για την επικύρωση της αξιοπιστίας του κύκλου ζωής του προϊόντος και τη συνήθη παρακολούθηση της παραγωγικής διεργασίας. Αυτό το σύστημα θα πρέπει να ανασκοπείται περιοδικά. Περαιτέρω καθοδήγηση σχετικά με την παραμετρική αποδέσμευση παρέχεται στο Παράρτημα 17.

Υγρή αποστείρωση

8.55 Η υγρή αποστείρωση μπορεί να επιτευχθεί με χρήση ατμού, (άμεση ή έμμεση επαφή), αλλά περιλαμβάνει επίσης και άλλα συστήματα, όπως συστήματα υπερθερμασμένου νερού (κύκλοι καταιονισμού ή κύκλοι εμβάπτισης) που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για περιέκτες που μπορεί να καταστραφούν από άλλα σχήματα κύκλου (π.χ. περιέκτες Blow-Fill-Seal, πλαστικοί ασκοί).

8.56 Τα προς αποστείρωση αντικείμενα, εκτός από τα προϊόντα σε σφραγισμένους περιέκτες, θα πρέπει να είναι στεγνά, συσκευασμένα σε προστατευτικό σύστημα φραγμού το οποίο επιτρέπει την απομάκρυνση του αέρα και τη διείσδυση του ατμού και αποτρέπει την επαναμόλυνση μετά την αποστείρωση. Όλα τα τεμάχια που έχουν φορτωθεί θα πρέπει να είναι στεγνά κατά την αφαίρεση από τον κλίβανο αποστείρωσης. Η ξηρότητα του φορτίου θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με οπτικό έλεγχο ως μέρος της αποδοχής της διεργασίας αποστείρωσης.

8.57 Για πορώδεις κύκλους (σκληρά υλικά), ο χρόνος, η θερμοκρασία και η πίεση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της διεργασίας και να καταγράφονται. Κάθε αποστειρωμένο αντικείμενο θα πρέπει να ελέγχεται για ζημιά, ακεραιότητα υλικού συσκευασίας και υγρασία κατά την απομάκρυνση του από το αυτόκαυστο. Οποιοδήποτε αντικείμενο διαπιστωθεί ότι δεν είναι

κατάλληλο για χρήση θα πρέπει να απομακρύνεται από το χώρο παραγωγής και να διεξάγεται έρευνα.

8.58 Για αυτόκαυστα που μπορούν να εκτελούν κύκλους αποστείρωσης προ κενού (prevacuum), η θερμοκρασία θα πρέπει να καταγράφεται στην αποχέτευση του θαλάμου καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου αποστείρωσης. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ανιχνευτές φορτίου όπου κρίνεται κατάλληλο, αλλά το σύστημα ελέγχου θα πρέπει να παραμένει σχετικό με την επικύρωση της αξιοπιστίας φορτίου. Για συστήματα ατμού επιτόπου (in place), η θερμοκρασία θα πρέπει να καταγράφεται σε κατάλληλες θέσεις αποστράγγισης συμπυκνωμάτων καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου αποστείρωσης.

8.59 Η επικύρωση της αξιοπιστίας των πορωδών κύκλων θα πρέπει να περιλαμβάνει υπολογισμό του χρόνου εξισορρόπησης, του χρόνου έκθεσης, της συσχέτισης της πίεσης και της θερμοκρασίας και το ελάχιστο/μέγιστο εύρος θερμοκρασίας κατά την έκθεση. Η επικύρωση της αξιοπιστίας των κύκλων υγρών πρέπει να περιλαμβάνει τη θερμοκρασία, το χρόνο και/ή το F0. Οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας θα πρέπει να υπόκεινται σε καθορισμένα όρια (συμπεριλαμβανομένων των κατάλληλων ανοχών) και να επιβεβαιώνονται ως μέρος της επικύρωσης της αξιοπιστίας της αποστείρωσης και των κριτηρίων αποδοχής του συνήθη κύκλου.

8.60 Οι έλεγχοι διαρροής (leak tests) στον αποστειρωτή θα πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικά (συνήθως εβδομαδιαία) όταν μια φάση κενού είναι μέρος του κύκλου ή όταν το σύστημα επιστρέφει, μετά την αποστείρωση, σε πίεση χαμηλότερη από το περιβάλλον που περιβάλλει τον αποστειρωτή.

8.61 Θα πρέπει να υπάρχει επαρκής διασφάλιση για την απομάκρυνση του αέρα πριν και κατά τη διάρκεια της αποστείρωσης, όταν η διεργασία αποστείρωσης περιλαμβάνει απομάκρυνση αέρα (π.χ. πορώδη φορτία αυτόκαυστου, θάλαμοι λυοφιλοποιητή). Για τα αυτόκαυστα, αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει έναν κύκλο δοκιμής απομάκρυνσης αέρα (που συνήθως εκτελείται καθημερινά) ή τη χρήση συστήματος ανίχνευσης αέρα. Τα φορτία που πρόκειται να αποστειρωθούν θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να υποστηρίζουν την αποτελεσματική απομάκρυνση του αέρα και να επιτρέπουν την ελεύθερη αποστράγγιση έτσι ώστε να αποτρέπεται η συσσώρευση συμπυκνωμάτων.

8.62 Η παραμόρφωση και η ζημιά σε μη άκαμπτους περιέκτες που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη, όπως περιέκτες που παράγονται με τεχνολογίες Blow-Fill-Seal ή Form-Fill-Seal, θα πρέπει να αποτρέπονται με τον κατάλληλο σχεδιασμό και έλεγχο του κύκλου (για παράδειγμα, ρύθμιση της σωστής πίεσης, ρυθμούς θέρμανσης και ψύξης και σχήματα φόρτωσης).

8.63 Όταν χρησιμοποιούνται συστήματα ατμού επί τόπου για αποστείρωση (π.χ. για σταθερές σωληνώσεις, δοχεία και θαλάμους λυοφιλοποιητή), το σύστημα θα πρέπει να είναι κατάλληλα σχεδιασμένο και επικυρωμένο ως προς την αξιοπιστία για να διασφαλίζεται ότι όλα τα μέρη του συστήματος υποβάλλονται στην απαιτούμενη επεξεργασία. Το σύστημα θα πρέπει να παρακολουθείται

για θερμοκρασία, πίεση και χρόνο σε κατάλληλες θέσεις κατά τη συνήθη χρήση (ρουτίνα), ώστε να διασφαλίζεται ότι όλες οι περιοχές αποστειρώνονται αποτελεσματικά και επαναλαμβανόμενα. Αυτές οι θέσεις θα πρέπει να αποδεικνύονται ως αντιπροσωπευτικές και συσχετισμένες με τις θέσεις που θερμαίνονται πιο αργά κατά την αρχική και την συνήθη επικύρωση της αξιοπιστίας. Μόλις ένα σύστημα αποστειρωθεί με ατμό επιτόπου, θα πρέπει να παραμένει αέριο και όπου απαιτούνται εργασίες, να διατηρείται υπό θετική πίεση ή (διαφορετικά) να είναι εξοπλισμένο με φίλτρο εξαερισμού αποστείρωσης πριν από τη χρήση.

8.64 Σε κύκλους φορτίων υγρών όπου το υπερθερμασμένο νερό χρησιμοποιείται ως μέσο μεταφοράς θερμότητας, το θερμαινόμενο νερό θα πρέπει να φτάνει σταθερά σε όλα τα απαιτούμενα σημεία επαφής. Οι αρχικές μελέτες ελέγχου καταλληλότητας θα πρέπει να περιλαμβάνουν χαρτογράφηση της θερμοκρασίας σε όλο το φορτίο. Θα πρέπει να γίνονται τακτικοί έλεγχοι στον εξοπλισμό για να διασφαλίζεται ότι τα ακροφύσια (όπου εισάγεται το νερό) δεν είναι φραγμένα και ότι οι αποχετεύσεις παραμένουν απαλλαγμένες από υπολείμματα.

8.65 Η επικύρωση της αξιοπιστίας της αποστείρωσης των φορτίων υγρών σε αυτόκαυστο υπερθερμασμένου νερού θα πρέπει να περιλαμβάνει χαρτογράφηση της θερμοκρασίας ολόκληρου του φορτίου και μελέτες διείσδυσης θερμότητας και επαναληψιμότητας. Όλα τα μέρη του φορτίου θα πρέπει να θερμαίνονται ομοιόμορφα και να επιτυγχάνουν την επιθυμητή θερμοκρασία για τον καθορισμένο χρόνο. Οι ανιχνευτές παρακολούθησης θερμοκρασίας σε ρουτίνα θα πρέπει να συσχετίζονται με τις χειρίστες θέσεις που έχουν εντοπιστεί κατά τη διαδικασία ελέγχου καταλληλότητας.

Αποστείρωση με ξηρή θερμότητα

8.66 Η αποστείρωση με ξηρή θερμότητα χρησιμοποιεί υψηλές θερμοκρασίες αέρα ή αερίου για την αποστείρωση ενός προϊόντος ή αντικειμένου. Η αποστείρωση με ξηρή θερμότητα είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη θερμική απομάκρυνση των δύσκολα να εξαλειφθούν θερμικά ανθεκτικών ρύπων, όπως η ενδοτοξίνη/πυρετογόνο και χρησιμοποιείται συχνά στην προετοιμασία των εξαρτημάτων για άσηπτη πλήρωση. Ο συνδυασμός χρόνου και θερμοκρασίας στον οποίο εκτίθενται το προϊόν, τα εξαρτήματα ή ο εξοπλισμός θα πρέπει να παράγει ένα επαρκές και επαναλήψιμο επίπεδο θνησιμότητας και/ή αδρανοποίησης/απομάκρυνσης της ενδοτοξίνης/πυρετογόνου όταν λειτουργεί σε ρουτίνα εντός των καθορισμένων ορίων. Η διεργασία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κλίβανο ή σε τούνελ συνεχούς διεργασίας, π.χ. για αποστείρωση και αποπυρετογόνωση γυάλινων περιεκτών.

8.67 Τα τούνελ αποστείρωσης/αποπυρετογόνωσης με ξηρή θερμότητα θα πρέπει να διαμορφώνονται ώστε να διασφαλίζεται ότι η ροή αέρα προστατεύει την ακεραιότητα και την απόδοση της ζώνης αποστείρωσης βαθμίδας Α, διατηρώντας τις κατάλληλες διαφορικές πιέσεις και τη ροή αέρα μέσω του τούνελ. Τα προφίλ διαφοράς πίεσης αέρα θα πρέπει να αξιολογούνται. Η επίδραση οποιασδήποτε αλλαγής ροής αέρα θα πρέπει να αξιολο-

γείται ώστε να διασφαλίζεται η διατήρηση του προφίλ θέρμανσης. Όλος ο αέρας που παρέχεται στο τούνελ θα πρέπει να διέρχεται τουλάχιστον από ένα φίλτρο HEPA και θα πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικοί έλεγχοι (τουλάχιστον δυο φορές ετησίως) για να αποδεικνύεται η ακεραιότητα του φίλτρου αέρα. Οποιαδήποτε μέρη του τούνελ έρχονται σε επαφή με αποστειρωμένα εξαρτήματα θα πρέπει να αποστειρώνονται ή να απολυμαίνονται κατάλληλα. Οι κρίσιμες παράμετροι της διεργασίας που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επικύρωση της αξιοπιστίας και/ή τη συνήθη διεργασία θα πρέπει να περιλαμβάνουν, αλλά να μην περιορίζονται:

i. Ταχύτητα ζώνης ή χρόνο παραμονής εντός της ζώνης αποστείρωσης.

ii. Θερμοκρασία - ελάχιστες και μέγιστες θερμοκρασίες.

iii. Διείσδυση θερμότητας του υλικού/αντικειμένου.

iv. Κατανομή/ομοιομορφία θερμότητας.

v. Οι ροές αέρα που προσδιορίζονται από τα προφίλ διαφοράς πίεσης αέρα, συσχετίζονται με τις μελέτες κατανομής και διείσδυσης θερμότητας.

8.68 Όταν χρησιμοποιείται μια θερμική διεργασία ως μέρος της διεργασίας αποπυρετογόνωσης για οποιοδήποτε εξάρτημα ή εξοπλισμό/υλικό που έρχεται σε επαφή με προϊόν, θα πρέπει να εκτελούνται μελέτες επικύρωσης της αξιοπιστίας για να αποδειχθεί ότι η διεργασία παρέχει μια κατάλληλη τιμή F_h και έχει ως αποτέλεσμα ελάχιστη μείωση $3 \log 10$ της συγκέντρωσης ενδοτοξίνης. Όταν επιτευχθεί αυτό, δεν υπάρχει πρόσθετη απαίτηση για την απόδειξη της αποστείρωσης σε αυτές τις περιπτώσεις.

8.69 Οι περιέκτες που έχουν εμβολιαστεί με ενδοτοξίνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της επικύρωσης αξιοπιστίας και θα πρέπει να διαχειρίζονται προσεκτικά και να πραγματοποιείται πλήρης απολογισμός. Οι περιέκτες θα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικοί των υλικών που συνήθως περιλαμβάνονται στη διεργασία (όσον αφορά στη σύνθεση των υλικών συσκευασίας, το πορώδες, τις διαστάσεις, τον ονομαστικό όγκο). Θα πρέπει επίσης να αποδεικνύεται η ποσοτικοποίηση και η αποτελεσματικότητα ανάκτησης της ενδοτοξίνης.

8.70 Οι κλίβανοι ξηρής θερμότητας χρησιμοποιούνται τυπικά για την αποστείρωση ή την αποπυρετογόνωση των εξαρτημάτων της πρωτογενούς συσκευασίας, των πρώτων υλών ή των δραστικών ουσιών, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για άλλες διεργασίες. Θα πρέπει να διατηρούνται σε θετική πίεση σε σχέση με καθαρές περιοχές χαμηλότερης βαθμίδας καθ' όλη τη διάρκεια της διεργασίας αποστείρωσης και αναμονής μετά την αποστείρωση, εκτός εάν διατηρείται η ακεραιότητα της συσκευασίας. Όλος ο αέρας που εισέρχεται στον κλίβανο θα πρέπει να διέρχεται από φίλτρο HEPA. Οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον έλεγχο καταλληλότητας και/ή τη συνήθη διεργασία (ρουτίνα) θα πρέπει να περιλαμβάνουν, αλλά να μην περιορίζονται:

i. Θερμοκρασία

ii. Περίοδος/Χρόνος έκθεσης

iii. Πίεση θαλάμου (για διατήρηση υπερπίεσης)

iv. Ταχύτητα Αέρα

v. Ποιότητα αέρα εντός του κλιβάνου.

vi. Διείσδυση θερμότητας στο υλικό/αντικείμενο (σημεία που αργούν να θερμανθούν).

vii. Κατανομή/ομοιομορφία θερμότητας.

viii. Σχήμα φόρτωσης και διαμόρφωση των αντικειμένων που πρόκειται να αποστειρωθούν/απυρετογυνθούν, συμπεριλαμβανομένων των ελάχιστων και μέγιστων φορτίων.

Αποστείρωση με Ακτινοβολία

8.71 Η αποστείρωση με ακτινοβολία χρησιμοποιείται κυρίως για την αποστείρωση θερμοευαίσθητων υλικών και προϊόντων. Η υπεριώδης ακτινοβολία δεν είναι αποδεκτή μέθοδος αποστείρωσης. Οδηγίες σχετικά με την αποστείρωση με ιονίζουσα ακτινοβολία περιέχονται στο Παράρτημα 12.

8.72 Οι διαδικασίες επικύρωσης της αξιοπιστίας θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι λαμβάνονται υπόψη οι επιπτώσεις της μεταβολής στην πυκνότητα του προϊόντος και των συσκευασιών.

Αποστείρωση με αιθυλενοξειδίο

8.73 Η μέθοδος αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον όταν δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμη καμία άλλη μέθοδος. Κατά την επικύρωση της αξιοπιστίας της παραγωγικής διεργασίας θα πρέπει να αποδεικνύεται η απουσία βλαπτικής επίδρασης στο προϊόν, καθώς επίσης και το ότι οι συνθήκες και ο χρόνος που διατίθενται για απαέρωση έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση τυχόν υπολειμμάτων αερίου αιθυλενοξειδίου και προϊόντων αντίδρασης, σε καθορισμένα αποδεκτά όρια για τον συγκεκριμένο τύπο προϊόντος ή υλικού.

8.74 Η άμεση επαφή μεταξύ αερίου και μικροβιακών κυττάρων είναι σημαντική: θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε να αποφεύγεται η παρουσία οργανισμών που μπορεί να έχουν εγκλεισθεί εντός του υλικού, όπως οι κρύσταλλοι ή η αποξηραμένη πρωτεΐνη. Η φύση, το πορώδες και η ποσότητα των υλικών συσκευασίας μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διεργασία.

8.75 Προτού εκτεθούν στο αέριο, τα υλικά θα πρέπει να έρθουν σε κατάσταση ισορροπίας ως προς την υγρασία και τη θερμοκρασία που απαιτούνται από την υγρασία. Όταν χρησιμοποιείται ατμός για την προετοιμασία του φορτίου αποστείρωσης, αυτός θα πρέπει να είναι κατάλληλης ποιότητας. Ο χρόνος που απαιτείται για αυτό θα πρέπει να εξισορροπηθεί με την αντίθετη ανάγκη ελαχιστοποίησης του χρόνου πριν την αποστείρωση.

8.76 Κάθε κύκλος αποστείρωσης θα πρέπει να παρακολουθείται με κατάλληλους βιολογικούς δείκτες, χρησιμοποιώντας κατάλληλο αριθμό μονάδων, κατανεμημένων σε ολόκληρο το φορτίο και σε καθορισμένες θέσεις που έχουν καθοριστεί ως οι χειρίστες περιπτώσεις κατά την επικύρωση της αξιοπιστίας.

8.77 Οι κρίσιμες παράμετροι της διεργασίας που θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως μέρος της επικύρωσης της αξιοπιστίας της διεργασίας αποστείρωσης και της τακτικής παρακολούθησης περιλαμβάνουν -αλλά δεν περιορίζονται- τα εξής:

i. Συγκέντρωση του αερίου αιθυλενοξειδίου.

ii. Πίεση.

iii. Ποσότητα του αερίου αιθυλενοξειδίου που χρησιμοποιήθηκε.

iv. Σχετική Υγρασία.

v. Θερμοκρασία.

vi. Χρόνος Έκθεσης.

8.78 Μετά την αποστείρωση, το φορτίο θα πρέπει να αεριστεί για να επιτρέπεται το αέριο αιθυλενοξειδίο και/ή τα προϊόντα της αντίδρασης να εκροφηθούν από το συσκευασμένο προϊόν σε προκαθορισμένα επίπεδα. Ο αερισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσα σε ένα θάλαμο αποστειρωτή και/ή σε ξεχωριστό θάλαμο αερισμού ή δωμάτιο αερισμού. Η φάση αερισμού θα πρέπει να επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία ως μέρος της συνολικής επικύρωσης της αξιοπιστίας της διεργασίας αποστείρωσης με αιθυλενοξειδίο.

Αποστείρωση με διήθηση προϊόντων που δεν μπορούν να αποστειρωθούν στον τελικό τους περιέκτη

8.79 Εάν το προϊόν δεν μπορεί να αποστειρωθεί στον τελικό του περιέκτη, τα διαλύματα ή τα υγρά θα πρέπει να αποστειρωθούν με διήθηση μέσω φίλτρου αποστείρωσης (με μέγιστο ονομαστικό μέγεθος πόρων 0,22 μm που έχει επικυρωθεί κατάλληλα ως προς την αξιοπιστία για να ληφθεί στείρο διήθημα) και στη συνέχεια να γεμιστεί άσηπτα, σε έναν ήδη αποστειρωμένο περιέκτη. Η επιλογή του φίλτρου που θα χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να διασφαλίζει ότι είναι συμβατό με το προϊόν και, όπως περιγράφεται στην άδεια κυκλοφορίας (βλ. παράγραφο 8.135).

8.80 Κατάλληλα προφίλτρα μείωσης μικροβιακού φορτίου (bioburden) και/ή φίλτρα αποστείρωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πολλά σημεία κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διεργασίας για να διασφαλιστεί το χαμηλό και ελεγχόμενο μικροβιακό φορτίο του υγρού πριν από το τελικό φίλτρο αποστείρωσης. Λόγω των πιθανών πρόσθετων κινδύνων μιας διεργασίας στείρας διήθησης, σε σύγκριση με άλλες διεργασίες αποστείρωσης, μια πρόσθετη διήθηση μέσω ενός φίλτρου αποστείρωσης, όσο το δυνατόν πιο κοντά στο σημείο πλήρωσης, θα πρέπει να θεωρείται ως μέρος μιας συνολικής Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης.

8.81 Η επιλογή των εξαρτημάτων για το σύστημα διήθησης και η διασύνδεση και η διάταξη τους εντός του συστήματος διήθησης, συμπεριλαμβανομένων των προφίλτρων, θα πρέπει να βασίζεται στα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά του προϊόντος, αιτιολογημένα και τεκμηριωμένα. Το σύστημα διήθησης θα πρέπει να ελαχιστοποιεί τη δημιουργία ινών και σωματιδίων, να μην προκαλεί ή να συμβάλλει σε μη αποδεκτά επίπεδα προσμίξεων ή να διαθέτει χαρακτηριστικά που σε άλλη περίπτωση αλλοιώνουν την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Ομοίως, τα χαρακτηριστικά του φίλτρου θα πρέπει να είναι συμβατά με το υγρό και να μην επηρεάζονται αρνητικά από το προϊόν που πρόκειται να διηθηθεί. Η προσρόφηση των συστατικών του προϊόντος και η εκχύλιση/μετανάστευση των συστατικών του φίλτρου θα πρέπει να αξιολογούνται (βλ. παράγραφο 8.135).

8.82 Το σύστημα διήθησης θα πρέπει να σχεδιαστεί έτσι ώστε να:

i. Επιτρέπει τη λειτουργία εντός επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία των παραμέτρων της διεργασίας.

ii. Διατηρεί τη στεριότητα του διηθήματος.
iii. Ελαχιστοποιεί τον αριθμό άσηπτων συνδέσεων που απαιτούνται μεταξύ του τελικού φίλτρου αποστείρωσης και της τελικής πλήρωσης του προϊόντος.

iv. Επιτρέπει τη διεξαγωγή των διαδικασιών καθαρισμού, όπως απαιτείται.

v. Επιτρέπει τη διαδικασία αποστείρωσης, συμπεριλαμβανομένης της αποστείρωσης επί τόπου, να πραγματοποιείται, όπως απαιτείται.

vi. Επιτρέπει τον έλεγχο ακεραιότητας επί τόπου του φίλτρου τελικής αποστείρωσης 0,22 μm, κατά προτίμηση ως κλειστό σύστημα, τόσο πριν όσο και μετά από τη διήθηση, όπως απαιτείται. Θα πρέπει να επιλεγούν μέθοδοι ελέγχου ακεραιότητας επί τόπου, για να αποφευχθεί οποιαδήποτε δυσμενής επίπτωση στην ποιότητα του προϊόντος.

8.83 Η στείρα διήθηση των υγρών θα πρέπει να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία της σύμφωνα με τις σχετικές απαιτήσεις της Φαρμακοποιίας. Η επικύρωση αξιοπιστίας μπορεί να ομαδοποιηθεί σε διαφορετικές περιεκτικότητες ή παραλλαγές ενός προϊόντος, αλλά θα πρέπει να γίνεται υπό τις συνθήκες της χειρίστης περίπτωσης. Το σκεπτικό της ομαδοποίησης θα πρέπει να αιτιολογείται και να τεκμηριώνεται.

8.84 Κατά τη διάρκεια της επικύρωσης αξιοπιστίας του φίλτρου, όπου είναι δυνατόν, το προϊόν που διηθείται θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη δοκιμή κατακράτησης βακτηρίων του φίλτρου αποστείρωσης. Όταν το προϊόν που πρόκειται να διηθηθεί δεν είναι κατάλληλο για χρήση σε δοκιμή κατακράτησης βακτηρίων, ένα κατάλληλο υποκατάστατο προϊόν θα πρέπει να αιτιολογείται για χρήση στη δοκιμή. Ο οργανισμός πρόκλησης που χρησιμοποιείται στη δοκιμή κατακράτησης βακτηρίων θα πρέπει να αιτιολογείται.

8.85 Οι παράμετροι διήθησης που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να καθορίζονται κατά την επικύρωση αξιοπιστίας θα πρέπει να περιλαμβάνουν, αλλά όχι να περιορίζονται σε αυτά μόνο, τα εξής:

i. Το υγρό διαβροχής που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο ακεραιότητας του φίλτρου:

· Θα πρέπει να βασίζεται στη σύσταση του κατασκευαστή του φίλτρου ή στο υγρό που πρόκειται να διηθηθεί. Η κατάλληλη τιμή προδιαγραφής ελέγχου ακεραιότητας θα πρέπει να καθορίζεται.

· Εάν το σύστημα εκπλένεται ή ελέγχεται η ακεραιότητα in-situ με υγρό διαφορετικό από το προϊόν, κατάλληλα μέτρα λαμβάνονται για να αποφευχθεί οποιαδήποτε επιβλαβής επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος.

ii. Τις συνθήκες διεργασίας διήθησης που περιλαμβάνουν:

· Χρόνο αναμονής του υγρού προ διήθησης και επίδραση στο μικροβιακό φορτίο.

· Προετοιμασία φίλτρου, με υγρό, εάν είναι απαραίτητο.

· Μέγιστο χρόνο διήθησης/συνολικό χρόνο επαφής του φίλτρου με το υγρό.

· Μέγιστη πίεση λειτουργίας.

· Ρυθμό ροής.

· Μέγιστο όγκος διήθησης.

· Θερμοκρασία.

· Το χρόνο που απαιτείται να διηθηθεί ένας γνωστός όγκος χύμα διαλύματος και η διαφορά πίεσης που θα χρησιμοποιηθεί στο φίλτρο.

8.86 Οι συνήθεις έλεγχοι της διεργασίας θα πρέπει να εφαρμόζονται για να εξασφαλίζεται η τήρηση των επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία παραμέτρων διήθησης. Τα αποτελέσματα των κρίσιμων παραμέτρων της διεργασίας θα πρέπει να περιλαμβάνονται στο δελτίο παρτίδας, συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, του ελάχιστου χρόνου που απαιτείται για τη διήθηση γνωστού όγκου χύμα διαλύματος και της διαφοράς πίεσης σε όλο το φίλτρο. Κάθε σημαντική διαφορά από τις κρίσιμες παραμέτρους κατά τη διάρκεια της παραγωγής θα πρέπει να τεκμηριώνεται και να διερευνάται.

8.87 Η ακεραιότητα της αποστειρωμένης συναρμολόγησης φίλτρου θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με τον έλεγχο ακεραιότητας πριν από τη χρήση (πριν από τη χρήση μετά από την αποστείρωση έλεγχος ακεραιότητας ή PUPSIT (Pre-Use Post Sterilisation Integrity Test)), ώστε να ελεγχθεί για βλάβη και απώλεια της ακεραιότητας που προκαλείται από την προετοιμασία του φίλτρου πριν από τη χρήση. Ένα φίλτρο αποστείρωσης που χρησιμοποιείται για την αποστείρωση ενός υγρού θα πρέπει να υποβάλλεται σε μη καταστροφικό έλεγχο ακεραιότητας μετά τη χρήση και πριν από την αφαίρεση του φίλτρου από το περίβλημά του. Η διεργασία ελέγχου ακεραιότητας θα πρέπει να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία της και τα αποτελέσματα των ελέγχων θα πρέπει να συσχετίζονται με τη μικροβιακή ικανότητα κατακράτησης του φίλτρου τα οποία καθορίζονται κατά την επικύρωση αξιοπιστίας. Παραδείγματα των ελέγχων που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν τον έλεγχο εκλύσεως φυσαλίδας, διαχέουσας ροής, τον έλεγχο διείσδυσης νερού ή διατήρησης πίεσης. Αναγνωρίζεται ότι το PUPSIT μπορεί να μην είναι πάντα εφικτό μετά την αποστείρωση λόγω περιορισμών της διεργασίας (π.χ. διήθηση πολύ μικρών όγκων διαλύματος). Στις περιπτώσεις αυτές, μια εναλλακτική προσέγγιση μπορεί να υιοθετηθεί, δεδομένου ότι έχει διενεργηθεί διεξοδική αξιολόγηση κινδύνου και ότι η συμμόρφωση επιτυγχάνεται με την εφαρμογή κατάλληλων ελέγχων για το μετριασμό κάθε κινδύνου μη ακεραίου συστήματος διήθησης. Τα σημεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη σε μια τέτοια αξιολόγηση κινδύνου θα πρέπει να περιλαμβάνουν, αλλά να μην περιορίζονται μόνο σε αυτά, τα εξής:

i. Σε βάθος γνώση και έλεγχο της διεργασίας αποστείρωσης με διήθηση, ώστε να εξασφαλίζεται ότι ελαχιστοποιείται η πιθανότητα πρόκλησης βλάβης στο φίλτρο.

ii. Σε βάθος γνώση και έλεγχο της εφοδιαστικής αλυσίδας, ώστε να περιλαμβάνει:

· Εγκαταστάσεις αποστείρωσης βάσει συμβολαίου.

· Καθορισμένους μηχανισμούς μεταφοράς.

· Συσκευασία του αποστειρωμένου φίλτρου, ώστε να αποφεύγεται η βλάβη του φίλτρου κατά τη μεταφορά και την αποθήκευση.

iii. Εις βάθος γνώση της διεργασίας, όπως:

· Το συγκεκριμένο τύπο προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του φορτίου σωματιδίων και το κατά πόσον υπάρχει οποιοσδήποτε κίνδυνος επίπτωσης στις τιμές

ακεραιότητας του φίλτρου, όπως η πιθανότητα μεταβολής των τιμών ελέγχου ακεραιότητας και, ως εκ τούτου, αποτροπής της ανίχνευσης μη ακέрайου φίλτρου κατά τη διάρκεια ελέγχου ακεραιότητας του φίλτρου μετά τη χρήση.

· Στάδια προδιήθησης και επεξεργασίας, πριν από το τελικό φίλτρο αποστείρωσης, τα οποία θα απομακρύνουν το φορτίο σωματιδίων και θα καθαρίσουν το προϊόν πριν από τη στείρα διήθηση.

8.88 Η ακεραιότητα των κρίσιμων φίλτρων αποστειρωμένου αερίου και των φίλτρων στα στόμια αερισμού (που συνδέονται άμεσα με τη στεριότητα του προϊόντος) θα πρέπει να επαληθεύεται με τον έλεγχο μετά από τη χρήση, με το φίλτρο να παραμένει συναρμολογημένο ή στο περίβλημα.

8.89 Η ακεραιότητα των μη κρίσιμων φίλτρων αέρα ή στομιών αερισμού θα πρέπει να επιβεβαιώνεται και να καταγράφεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα. Όπου υπάρχουν τοποθετημένα φίλτρα αερίων για παρατεταμένες περιόδους, θα πρέπει να διενεργούνται έλεγχοι ακεραιότητας στην εγκατάσταση και πριν από την αντικατάσταση. Η μέγιστη διάρκεια χρήσης θα πρέπει να προσδιορίζεται και να παρακολουθείται με βάση τον κίνδυνο (π.χ. λαμβάνοντας υπόψη τον μέγιστο αριθμό χρήσεων και κύκλων θερμικής επεξεργασίας/αποστείρωσης που επιτρέπονται κατά περίπτωση).

8.90 Για τη διήθηση αερίων, η ανεπιθύμητη ύγρανση ή η διαβροχή του φίλτρου ή του εξοπλισμού του φίλτρου θα πρέπει να αποφεύγεται.

8.91 Εάν η διεργασία στείρας διήθησης έχει επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία ως ένα σύστημα που αποτελείται από πολλαπλά φίλτρα ώστε να επιτευχθεί η στεριότητα για ένα δεδομένο υγρό, το σύστημα διήθησης θεωρείται ότι είναι μια ενιαία μονάδα αποστείρωσης και όλα τα φίλτρα εντός του συστήματος θα πρέπει να περάσουν ικανοποιητικά τον έλεγχο ακεραιότητας μετά τη χρήση.

8.92 Σε ένα επιπλέον σύστημα διήθησης (όπου ένα δεύτερο επιπλέον φίλτρο αποστείρωσης υπάρχει ως εφεδρικό αλλά η διεργασία αποστείρωσης επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία απαιτώντας μόνο ένα φίλτρο), ο έλεγχος ακεραιότητας μετά τη χρήση του πρωτεύοντος φίλτρου αποστείρωσης θα πρέπει να εκτελείται και εάν αποδειχθεί ότι είναι ακέрайο, τότε δεν είναι απαραίτητος ένας έλεγχος ακεραιότητας μετά τη χρήση του επιπλέον (backup) φίλτρου. Ωστόσο, σε περίπτωση αποτυχίας του ελέγχου ακεραιότητας μετά τη χρήση στο πρωτεύον φίλτρο, θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος ακεραιότητας μετά τη χρήση στο δευτερεύον (επιπλέον) φίλτρο, σε συνδυασμό με έρευνα και αξιολόγηση κινδύνου για το λόγο της αποτυχίας του ελέγχου του πρωτεύοντος φίλτρου.

8.93 Τα δείγματα για προσδιορισμό μικροβιακού φορτίου (bioburden) θα πρέπει να λαμβάνονται από το χύμα προϊόν και αμέσως πριν από την τελική στείρα διήθηση. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται επιπλέον διάταξη διήθησης, θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από το πρώτο φίλτρο. Τα συστήματα δειγματοληψίας θα πρέπει να σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να μην προκαλείται επιμόλυνση.

8.94 Τα φίλτρα αποστείρωσης υγρών θα πρέπει να απορρίπτονται μετά από την επεξεργασία μιας μόνο παρτίδας και το ίδιο φίλτρο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται συνεχόμενα για περισσότερες από μία εργάσιμη ημέρα, εκτός εάν τέτοια χρήση έχει επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία.

8.95 Όπου η παραγωγή ενός προϊόντος σε καμπάνια έχει αιτιολογηθεί κατάλληλα στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης και έχει επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία, ο χρήστης του φίλτρου θα πρέπει να:

i. Αξιολογεί και τεκμηριώνει τους κινδύνους που συνδέονται με τη διάρκεια χρήσης του φίλτρου για τη διεργασία στείρας διήθησης ενός δεδομένου υγρού.

ii. Διεξάγει και τεκμηριώνει αποτελεσματικές μελέτες επικύρωσης αξιοπιστίας και ελέγχου καταλληλότητας, ώστε να αποδεικνύεται ότι η διάρκεια της χρήσης φίλτρου για μια δεδομένη διεργασία στείρας διήθησης και για ένα δεδομένο υγρό δεν θέτει σε κίνδυνο την απόδοση του τελικού φίλτρου αποστείρωσης ή την ποιότητα του διηθήματος.

iii. Τεκμηριώνει τη μέγιστη επικυρωμένη ως προς την αξιοπιστία διάρκεια χρήσης του φίλτρου και εφαρμόζει ελέγχους ώστε να διασφαλίζεται ότι τα φίλτρα δεν χρησιμοποιούνται πέραν της επικυρωμένης ως προς την αξιοπιστία μέγιστης διάρκειας. Θα πρέπει να τηρούνται αρχεία των εν λόγω ελέγχων.

iv. Εφαρμόζει ελέγχους για να εξασφαλίσει ότι τα φίλτρα που έχουν επιμολυνθεί από υπολείμματα υγρού ή καθαριστικού παράγοντα, ή θεωρούνται ελαττωματικά με οποιονδήποτε άλλο τρόπο, απομακρύνονται από τη χρήση.

Διαμόρφωση- Πλήρωση - Σφράγιση (Form-Fill- Seal (FFS))

8.96 Οι συνθήκες για τις μηχανές Διαμόρφωσης - Πλήρωσης - Σφράγισης (FFS) που χρησιμοποιούνται για τα προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις περιβαλλοντικές απαιτήσεις των παραγράφων 8.3 και 8.4 του παρόντος Παραρτήματος. Οι συνθήκες για τις μηχανές FFS που χρησιμοποιούνται στην άσηπτη παραγωγή θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις περιβαλλοντικές απαιτήσεις της παραγράφου 8.10 του παρόντος Παραρτήματος.

8.97 Η επιμόλυνση ρολών φιλμ συσκευασίας που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία FFS θα πρέπει να ελαχιστοποιείται με κατάλληλους ελέγχους κατά την κατασκευή, προμήθεια και χειρισμό των υλικών. Λόγω της κρισιμότητας των ρολών φιλμ συσκευασίας, θα πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες ώστε να διασφαλίζεται ότι τα παρεχόμενα ρολά φιλμ πληρούν καθορισμένες προδιαγραφές και είναι κατάλληλης ποιότητας, συμπεριλαμβανομένου του πάχους και της αντοχής του υλικού, της μικροβιακής και σωματιδιακής επιμόλυνσης, της ακεραιότητας και του εικαστικού, ανάλογα με την περίπτωση. Η συχνότητα δειγματοληψίας, το μικροβιακό φορτίο και, όπου εφαρμόζεται, τα επίπεδα ενδοτοξίνης/πυρετογόνων των ρολών φιλμ συσκευασίας και των συναφών υλικών θα πρέπει να καθορίζονται και να ελέγχονται στο πλαίσιο του Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας και να λαμβάνονται υπόψη στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

8.98 Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στην κατανόηση και αξιολόγηση της λειτουργίας του εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένων των διεργασιών συναρμολόγησης, πλήρωσης, σφράγισης και κοπής, έτσι ώστε οι κρίσιμες παράμετροι της διεργασίας να γίνονται κατανοητές, να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία, να ελέγχονται και να παρακολουθούνται κατάλληλα.

8.99 Οποιαδήποτε αέρια έρχονται σε επαφή με το προϊόν, π.χ. εκείνα που χρησιμοποιούνται για τη διόγκωση του περιέκτη ή χρησιμοποιούνται για την προστασία του προϊόντος, θα πρέπει να διηθούνται κατάλληλα, όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο σημείο χρήσης. Η ποιότητα των αερίων που χρησιμοποιούνται και η αποτελεσματικότητα των συστημάτων διήθησης αερίων θα πρέπει να επιβεβαιώνονται περιοδικά σύμφωνα με τις παραγράφους 6.18 και 6.19.

8.100 Οι έλεγχοι που αναγνωρίζονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας των FFS θα πρέπει να είναι σε συμφωνία με τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης. Οι πτυχές που πρέπει να εξεταστούν περιλαμβάνουν, αλλά να μην περιορίζονται μόνο σε αυτά, τα εξής:

- i. Προσδιορισμό των ορίων της κρίσιμης ζώνης.
- ii. Περιβαλλοντικό έλεγχο και παρακολούθηση, τόσο της μηχανής όσο και του περιβάλλοντος χώρου στον οποίο τοποθετείται.
- iii. Απαιτήσεις για την ενδυμασία του προσωπικού.
- iv. Έλεγχος ακεραιότητας των γραμμών πλήρωσης του προϊόντος και των συστημάτων διήθησης (κατά περίπτωση).

v. Διάρκεια της παρτίδας ή της καμπάνιας πλήρωσης.

vi. Έλεγχο των ρολών φιλμ συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων τυχόν απαιτήσεων για την απομάκρυνση επιμόλυνσης (decontamination) ή την αποστείρωση των ρολών φιλμ.

vii. Καθαρισμό επί τόπου και αποστείρωση επί τόπου του εξοπλισμού, όπως απαιτείται.

viii. Λειτουργία μηχανήματος, ρυθμίσεις και διαχείριση συναγερμού (ανάλογα με την περίπτωση).

8.101 Οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας για το FFS θα πρέπει να καθορίζονται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας του εξοπλισμού και θα πρέπει να περιλαμβάνουν, αλλά να μην περιορίζονται μόνο σε αυτά, τα εξής:

i. Ρυθμίσεις για ομοιόμορφες διαστάσεις συσκευασίας και κοπή σύμφωνα με επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία παραμέτρους.

ii. Ρύθμιση, συντήρηση και παρακολούθηση επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία θερμοκρασιών διαμόρφωσης (συμπεριλαμβανομένης της προθέρμανσης και της ψύξης), χρόνο διαμόρφωσης και πιέσεις, ανάλογα με την περίπτωση.

iii. Ρύθμιση, συντήρηση και παρακολούθηση επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία θερμοκρασιών σφράγισης, ομοιομορφία της θερμοκρασίας σφράγισης κατά μήκος της σφράγισης, χρόνοι σφράγισης και πιέσεις, ανάλογα με την περίπτωση.

iv. Θερμοκρασία περιβάλλοντος και προϊόντος.

v. Έλεγχο ανά παρτίδα της αντοχής και της ομοιομορφίας της σφράγισης της συσκευασίας.

vi. Ρυθμίσεις για τους σωστούς όγκους πλήρωσης, των ταχυτήτων και της ομοιομορφίας.

vii. Ρυθμίσεις για οποιαδήποτε πρόσθετη εκτύπωση (κωδικοποίηση παρτίδας), ανάγλυφο ή χάραξη, ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν τίθεται σε κίνδυνο η ακεραιότητα της μονάδας.

viii. Μέθοδοι και παράμετροι για τον έλεγχο ακεραιότητας γεμισμένων περιεκτών (βλέπε παράγραφο 8.22).

8.102 Κατά την παραγωγή θα πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες για την επιβεβαίωση, την παρακολούθηση και την καταγραφή των κρίσιμων παραμέτρων της διεργασίας και της λειτουργίας του εξοπλισμού FFS.

8.103 Οι διαδικασίες λειτουργίας θα πρέπει να περιγράφουν τον τρόπο ανίχνευσης και διόρθωσης των θεμάτων διαμόρφωσης και σφράγισης. Οι απορριφθείσες μονάδες ή τα θέματα σφράγισης θα πρέπει να καταγράφονται και να διερευνώνται.

8.104 Θα πρέπει να θεσπιστούν κατάλληλες διαδικασίες συντήρησης με βάση τον κίνδυνο και να συμπεριλαμβάνουν σχέδια συντήρησης και επιθεώρησης για εργαλεία κρίσιμα για την αποτελεσματικότητα της μονάδας σφράγισης. Όλα τα ζητήματα που εντοπίζονται και τα οποία υποδεικνύουν πιθανή ανησυχία για την ποιότητα του προϊόντος θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να διερευνώνται.

Εμφύσηση - Πλήρωση - Σφράγιση (Blow Fill Seal (BFS))

8.105 Ο εξοπλισμός Εμφύσησης - Πλήρωσης - Σφράγισης (Blow Fill Seal (BFS)) που χρησιμοποιείται για την παραγωγή προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη θα πρέπει να εγκαθίσταται σε περιβάλλον τουλάχιστον βαθμίδας Δ. Οι συνθήκες στο σημείο πλήρωσης θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις περιβαλλοντικές απαιτήσεις των παραγράφων 8.3 και 8.4.

8.106 Τεχνολογία BFS που χρησιμοποιείται για άσηπτη επεξεργασία:

i. Για τον εξοπλισμό τύπου shuttle που χρησιμοποιείται για την άσηπτη πλήρωση, το parison είναι ανοικτό στο περιβάλλον και, ως εκ τούτου, οι περιοχές όπου λαμβάνει χώρα η εξώθηση, η εμφύσηση-μορφοποίηση και η σφράγιση θα πρέπει να πληρούν τις συνθήκες βαθμίδας Α στις κρίσιμες ζώνες. Το περιβάλλον πλήρωσης θα πρέπει να σχεδιάζεται και να διατηρείται έτσι ώστε να πληροί τις συνθήκες βαθμίδας Α για τα όρια σε ζώντα και ολικά σωματίδια τόσο σε κατάσταση ετοιμότητας όσο και σε λειτουργία.

ii. Για τον εξοπλισμό τύπου rotary που χρησιμοποιείται για την άσηπτη πλήρωση, το parison, μόλις σχηματιστεί, είναι γενικά κλειστό στο περιβάλλον, το περιβάλλον πλήρωσης εντός του parison θα πρέπει να σχεδιάζεται και να διατηρείται ώστε να πληροί τις συνθήκες βαθμίδας Α για τα όρια σε ζώντα και ολικά σωματίδια τόσο σε κατάσταση ετοιμότητας όσο και σε λειτουργία.

iii. Ο εξοπλισμός θα πρέπει να εγκαθίσταται τουλάχιστον σε περιβάλλον βαθμίδας Γ, υπό την προϋπόθεση ότι χρησιμοποιείται ενδυμασία βαθμίδας Α/Β. Η μικροβιολογική παρακολούθηση των χειριστών που φορούν ενδυμασία βαθμού Α/Β σε περιοχή βαθμίδας Γ θα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις Αρχές Διαχείρισης Κιν-

δύνου και τα όρια και οι συχνότητες παρακολούθησης να εφαρμόζονται σε συνάρτηση με τις δραστηριότητες που ασκούνται από τους χειριστές.

8.107 Λόγω της δημιουργίας σωματιδίων από την εξώθηση και την κοπή πολυμερών κατά τη διάρκεια της λειτουργίας, και του περιοριστικού μεγέθους κρίσιμων ζωνών πλήρωσης του εξοπλισμού BFS, δεν αναμένεται παρακολούθηση του ολικού σωματιδίου κατά τη λειτουργία για εξοπλισμό BFS. Ωστόσο, θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι ο σχεδιασμός του εξοπλισμού διασφαλίζει ότι οι κρίσιμες ζώνες του περιβάλλοντος της διεργασίας πλήρωσης πληρούν τις συνθήκες βαθμίδας Α σε λειτουργία.

8.108 Η περιβαλλοντική παρακολούθηση ζώντων σωματιδίων των διεργασιών BFS θα πρέπει να βασίζεται στον κίνδυνο και να σχεδιάζεται σύμφωνα με το τμήμα 9 του παρόντος Παραρτήματος. Σε λειτουργία, η παρακολούθηση ζώντων σωματιδίων θα πρέπει να πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της κρίσιμης επεξεργασίας, συμπεριλαμβανομένης της συναρμολόγησης του εξοπλισμού. Για τον εξοπλισμό BFS τύπου rotary, αναγνωρίζεται ότι ενδέχεται να μην είναι δυνατή η παρακολούθηση της κρίσιμης ζώνης πλήρωσης.

8.109 Το πρόγραμμα περιβαλλοντικού ελέγχου και παρακολούθησης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα κινούμενα μέρη και τις πολύπλοκες οδούς ροής αέρα που δημιουργούνται από τη διεργασία BFS και την επίδραση των υψηλών θερμικών αποτελεσμάτων της διεργασίας (π.χ. μέσω της χρήσης μελετών απεικόνισης της ροής αέρα και/ή άλλων ισοδύναμων μελετών). Τα προγράμματα περιβαλλοντικής παρακολούθησης θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη παράγοντες, όπως τη διαμόρφωση φίλτρου αέρα, την ακεραιότητα του φίλτρου αέρα, την ακεραιότητα των συστημάτων ψύξης (βλέπε παράγραφο 6.21), το σχεδιασμό εξοπλισμού και τον έλεγχο καταλληλότητας.

8.110 Ο αέρας ή άλλα αέρια που έρχονται σε επαφή με κρίσιμες επιφάνειες του περιέκτη κατά τη διάρκεια της εξώθησης, της διαμόρφωσης ή της σφράγισης του διαμορφωμένου περιέκτη θα πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλη διήθηση. Η ποιότητα του χρησιμοποιούμενου αερίου και η αποτελεσματικότητα των συστημάτων διήθησης αερίου θα πρέπει να επιβεβαιώνονται περιοδικά σύμφωνα με τις παραγράφους 6.18 και 6.19.

8.111 Η σωματιδιακή και μικροβιακή επιμόλυνση των κόκκων του πολυμερούς θα πρέπει να προλαμβάνεται με τον κατάλληλο σχεδιασμό, έλεγχο και συντήρηση των συστημάτων αποθήκευσης, δειγματοληψίας και διανομής των κόκκων πολυμερούς.

8.112 Η ικανότητα του συστήματος εξώθησης να παρέχει την κατάλληλη διασφάλιση στεριότητας για το διαμορφωμένο περιέκτη θα πρέπει να είναι κατανοητή και να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία. Η συχνότητα δειγματοληψίας, το μικροβιακό φορτίο και, όπου εφαρμόζεται, τα επίπεδα ενδοτοξίνης/πυρετογόνων του ακατέργαστου πολυμερούς θα πρέπει να καθορίζονται και να ελέγχονται στο πλαίσιο του Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας και να λαμβάνονται υπόψη στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

8.113 Παρεμβάσεις που απαιτούν διακοπή της πλήρωσης και/ή εξώθησης, μορφοποίησης και σφράγισης και, όπου απαιτείται, αποστείρωση εκ νέου της μηχανής πλήρωσης θα πρέπει να ορίζονται σαφώς και να περιγράφονται στη διαδικασία πλήρωσης και να περιλαμβάνονται στην προσομοίωση της άσηπτης διεργασίας κατά περίπτωση (βλέπε παραγράφους 9.34, 9.35 και 9.36).

8.114 Οι έλεγχοι που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας του BFS θα πρέπει να είναι σύμφωνοι με τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης της εγκατάστασης. Οι πτυχές που θα πρέπει να εξεταστούν περιλαμβάνουν, αλλά χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, τα εξής:

i. Προσδιορισμό των ορίων της κρίσιμης ζώνης.
ii. Περιβαλλοντικό έλεγχο και παρακολούθηση, τόσο της μηχανής όσο και του περιβάλλοντος χώρου στον οποίο τοποθετείται.

iii. Απαιτήσεις για την ενδυμασία του προσωπικού.
iv. Έλεγχο ακεραιότητας των γραμμών πλήρωσης του προϊόντος και των συστημάτων διήθησης (κατά περίπτωση).

v. Διάρκεια της παρτίδας ή της καμπάνιας πλήρωσης.
vi. Έλεγχο των κόκκων πολυμερούς, συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων διανομής και των κρίσιμων θερμοκρασιών εξώθησης.

vii. Καθαρισμό επί τόπου και αποστείρωση επί τόπου του εξοπλισμού, όπως απαιτείται.

viii. Λειτουργία μηχανήματος, ρυθμίσεις και διαχείριση συναγερμού (ανάλογα με την περίπτωση).

8.115 Οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας για BFS θα πρέπει να προσδιορίζονται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας του εξοπλισμού και θα πρέπει να περιλαμβάνουν, αλλά να μην περιορίζονται σε αυτά, τα εξής:

i. Καθαρισμό επί τόπου και αποστείρωση επί τόπου των σωληνώσεων του προϊόντος και των βελόνων πλήρωσης (mandrels).

ii. Ρύθμιση, συντήρηση και παρακολούθηση των παραμέτρων εξώθησης, συμπεριλαμβανομένων της θερμοκρασίας, της ταχύτητας και των ρυθμίσεων του λαιμού εξώθησης για το πάχος του parison.

iii. Ρύθμιση, συντήρηση και παρακολούθηση των θερμοκρασιών των καλουπιών, συμπεριλαμβανομένου του ρυθμού ψύξης, όπου απαιτείται για τη σταθερότητα του προϊόντος.

iv. Προετοιμασία και αποστείρωση των βοηθητικών εξαρτημάτων που προστίθενται στη διαμορφωμένη μονάδα, π.χ. κυάθια φιαλών.

v. Περιβαλλοντικός έλεγχος, καθαρισμός, αποστείρωση και παρακολούθηση των κρίσιμων περιοχών εξώθησης, μεταφοράς και πλήρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

vi. Ειδικό ανά παρτίδα έλεγχο του πάχους τοιχώματος της συσκευασίας σε κρίσιμα σημεία του περιέκτη.

vii. Ρυθμίσεις για τους σωστούς όγκους πλήρωσης, των ταχυτήτων και της ομοιομορφίας.

viii. Ρυθμίσεις για οποιαδήποτε πρόσθετη εκτύπωση (κωδικοποίηση παρτίδας), ανάγλυφο ή χάραξη, ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν διακυβεύεται η ακεραιότητα και η ποιότητα της μονάδας.

ix. Μέθοδοι και παράμετροι για τον έλεγχο ακεραιότητας του 100 % όλων των γεμισμένων περιεκτών (βλέπε παράγραφο 8.22).

x. Ρυθμίσεις για κοπτικά ή έμβολα που χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση των αποβλήτων πλαστικών που περιβάλλουν τις γεμισμένες μονάδες (αφαίρεση flash).

8.116 Κατά την παραγωγή θα πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες για την επιβεβαίωση, την παρακολούθηση και την καταγραφή κρίσιμων παραμέτρων της διεργασίας και της λειτουργίας του εξοπλισμού BFS.

8.117 Οι διαδικασίες λειτουργίας θα πρέπει να περιγράφουν πώς ανιχνεύονται και επιλύονται τα θέματα εμφύσησης, διαμόρφωσης και σφράγισης. Οι απορριφθείσες μονάδες ή τα θέματα σφράγισης θα πρέπει να καταγράφονται και να διερευνώνται.

8.118 Όταν η διεργασία BFS περιλαμβάνει την προσθήκη υλικών σε μορφοποιημένους περιέκτες (π.χ. προσθήκη κυαθίων σε φιάλες LVP), από τα υλικά αυτά θα πρέπει να απομακρύνονται οι επιμολυντές κατάλληλα και να προστίθενται στη διεργασία με καθαρή και ελεγχόμενη διεργασία.

i. Για τις άσηπτες διεργασίες, η προσθήκη υλικών θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό συνθήκες βαθμίδας Α, ώστε να εξασφαλίζεται η στειρότητα των κρίσιμων επιφανειών και να χρησιμοποιούνται προ-αποστειρωμένα υλικά.

ii. Για τα προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη, η επικύρωση αξιοπιστίας των διεργασιών των προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη θα πρέπει να διασφαλίζει τη στειρότητα όλων των κρίσιμων οδών προϊόντος μεταξύ του υλικού και του διαμορφωμένου περιέκτη, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών που δεν έχουν διαβραχεί κατά τη διάρκεια της αποστείρωσης.

iii. Θα πρέπει να καθιερωθούν διαδικασίες ελέγχων για να εξασφαλιστεί η αποτελεσματική σφράγιση των υλικών και των διαμορφωμένων περιεκτών.

8.119 Θα πρέπει να θεσπιστούν κατάλληλες διαδικασίες συντήρησης με βάση τον κίνδυνο και να συμπεριλαμβάνουν σχέδια συντήρησης και επιθεώρησης για αντικείμενα κρίσιμα για τη μονάδα σφράγισης, ακεραιότητας και αποστείρωσης.

8.120 Τα καλούπια που χρησιμοποιούνται για τη διαμόρφωση των περιεκτών θεωρούνται κρίσιμος εξοπλισμός και οποιαδήποτε αλλαγή ή τροποποίηση των καλουπιών θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα την αξιολόγηση της ακεραιότητας του περιέκτη του τελικού προϊόντος και, εφόσον προκύπτει από την αξιολόγηση, θα πρέπει να υποστηρίζεται από επικύρωση αξιοπιστίας. Οποιαδήποτε ζητήματα που εντοπίζονται και τα οποία υποδεικνύουν πιθανή ανησυχία για την ποιότητα του προϊόντος θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να διερευνώνται.

Λυοφιλοποίηση

8.121 Η λυοφιλοποίηση είναι ένα κρίσιμο στάδιο της διεργασίας και όλες οι δραστηριότητες που μπορούν να επηρεάσουν τη στειρότητα του προϊόντος ή του υλικού πρέπει να θεωρούνται ως επεκτάσεις της άση-

πτης επεξεργασίας του αποστειρωμένου προϊόντος. Ο εξοπλισμός λυοφιλοποίησης και οι διεργασίες του θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ότι η στειρότητα του προϊόντος ή του υλικού διατηρείται κατά τη διάρκεια της λυοφιλοποίησης, αποτρέποντας τη μικροβιακή και σωματιδιακή επιμόλυνση μεταξύ της πλήρωσης των προϊόντων για λυοφιλοποίηση και της ολοκλήρωσης της διεργασίας λυοφιλοποίησης. Όλα τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελέγχου θα πρέπει να καθορίζονται από τη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης της εγκατάστασης.

8.122 Η αποστείρωση του λυοφιλοποιητή και του σχετικού εξοπλισμού (π.χ. δίσκοι, δακτύλιοι στήριξης φιαλιδίων) θα πρέπει να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία και ο χρόνος αναμονής μεταξύ του κύκλου αποστείρωσης και χρήσης να δοκιμάζονται κατάλληλα κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης της άσηπτης διεργασίας (βλέπε παράγραφο 9.33). Ο λυοφιλοποιητής θα πρέπει να αποστειρώνεται τακτικά, με βάση το σχεδιασμό του συστήματος. Μετά από συντήρηση ή καθαρισμό θα πρέπει να αποστειρώνεται εκ νέου. Οι αποστειρωμένοι λυοφιλοποιητές και ο σχετικός εξοπλισμός θα πρέπει να προστατεύονται από επιμόλυνση μετά την αποστείρωση.

8.123 Οι λυοφιλοποιητές και οι περιοχές που σχετίζονται με μεταφορά και φόρτωση/εκφόρτωση προϊόντων θα πρέπει να σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται η παρέμβαση του χειριστή στο μέτρο του δυνατού. Η συχνότητα της αποστείρωσης του λυοφιλοποιητή θα πρέπει να καθορίζεται με βάση το σχεδιασμό και τους κινδύνους που σχετίζονται με την επιμόλυνση του συστήματος κατά τη χρήση. Οι λυοφιλοποιητές που φορτώνονται ή εκφορτώνονται χειροκίνητα χωρίς τεχνολογία διαχωρισμού με φραγμό θα πρέπει να αποστειρώνονται πριν από κάθε φορτίο. Για τους λυοφιλοποιητές που φορτώνονται και εκφορτώνονται από αυτοματοποιημένα συστήματα ή προστατεύονται από κλειστά συστήματα φραγμού, η συχνότητα της αποστείρωσης θα πρέπει να αιτιολογείται και να τεκμηριώνεται στο πλαίσιο της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης.

8.124 Η ακεραιότητα του λυοφιλοποιητή θα πρέπει να διατηρείται μετά την αποστείρωση και κατά τη διάρκεια της λυοφιλοποίησης. Το φίλτρο που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση της ακεραιότητας του λυοφιλοποιητή θα πρέπει να αποστειρώνεται πριν από κάθε χρήση του συστήματος και τα αποτελέσματα των ελέγχων ακεραιότητάς του θα πρέπει να αποτελούν μέρος της πιστοποίησης/αποδέσμευσης της παρτίδας. Η συχνότητα των ελέγχων ακεραιότητας κενού/διαρροής του θαλάμου θα πρέπει να τεκμηριώνεται και η μέγιστη επιτρεπόμενη διαρροή αέρα στον λυοφιλοποιητή θα πρέπει να προσδιορίζεται και να ελέγχεται κατά την έναρξη κάθε κύκλου.

8.125 Οι δίσκοι λυοφιλοποίησης θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για να διασφαλίζεται ότι δεν έχουν παραμορφωθεί ή έχουν καταστραφεί.

8.126 Σημεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον σχεδιασμό της φόρτωσης (και της εκφόρτωσης, όπου το λυοφιλοποιημένο υλικό εξακολουθεί να μην είναι πωματισμένο και είναι εκτεθειμένο), περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε αυτά, τα εξής:

i. Το σχήμα φόρτωσης εντός του λυοφιλοποιητή θα πρέπει να καθορίζεται και να τεκμηριώνεται.

ii. Η μεταφορά μερικώς πωματισμένων περιεκτών σε λυοφιλοποιητή θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό συνθήκες βαθμίδας Α συνεχώς και ο χειρισμός να πραγματοποιείται κατά τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται η άμεση παρέμβαση του χειριστή. Τεχνολογίες, όπως τα συστήματα μεταφοράς ή τα φορητά συστήματα μεταφοράς (π.χ. αμαξίδια μεταφοράς καθαρού αέρα, φορητοί σταθμοί μονής κατεύθυνσης αέρα) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να διασφαλίζεται η διατήρηση της καθαρότητας του συστήματος που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά των μερικώς πωματισμένων περιεκτών. Εναλλακτικά, όπου υποστηρίζονται από επικύρωση αξιοπιστίας, μπορούν να χρησιμοποιούνται δίσκοι κλειστοί στη βαθμίδα Α και να μην ξαναοιγόνται ενώ βρίσκονται στην περιοχή βαθμίδας Β για την προστασία των μερικώς πωματισμένων φιαλιδίων (π.χ. κατάλληλα κλειστά κουτιά).

iii. Τα πρότυπα ροής αέρα δεν θα πρέπει να επηρεάζονται αρνητικά από τις συσκευές μεταφοράς και τον εξαερισμό της ζώνης φόρτωσης.

iv. Οι μη σφραγισμένοι περιέκτες (όπως τα μερικώς πωματισμένα φιαλίδια) θα πρέπει να διατηρούνται υπό συνθήκες βαθμίδας Α και κανονικά θα πρέπει να διαχωρίζονται από τους χειριστές με τεχνολογία φυσικού φραγμού ή με οποιαδήποτε άλλα κατάλληλα μέτρα.

v. Όταν η τοποθέτηση των πωμάτων δεν έχει ολοκληρωθεί πριν από το άνοιγμα του θαλάμου του λυοφιλοποιητή, το προϊόν που απομακρύνεται από τον λυοφιλοποιητή θα πρέπει να παραμένει υπό συνθήκες βαθμίδας Α κατά τη διάρκεια του μετέπειτα χειρισμού.

vi. Τα σκεύη που χρησιμοποιούνται κατά τη φόρτωση και την εκφόρτωση του λυοφιλοποιητή (π.χ. δίσκοι, σακούλες, συσκευές τοποθέτησης, λαβίδες) θα πρέπει να είναι αποστειρωμένα.

Κλειστά συστήματα

8.127 Η χρήση κλειστών συστημάτων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μικροβιακής, σωματιδιακής και χημικής επιμόλυνσης από το γειτονικό περιβάλλον. Τα κλειστά συστήματα θα πρέπει πάντα να σχεδιάζονται έτσι ώστε να μειώνουν την ανάγκη χειροκίνητων χειρισμών και τους σχετικούς κινδύνους.

8.128 Είναι κρίσιμο να διασφαλιστεί η στειρότητα όλων των επιφανειών των κλειστών συστημάτων που έρχονται σε επαφή με το προϊόν και χρησιμοποιούνται για την άσηπτη διεργασία. Ο σχεδιασμός και η επιλογή κάθε κλειστού συστήματος που χρησιμοποιείται για την άσηπτη επεξεργασία θα πρέπει να εξασφαλίζει τη διατήρηση της στειρότητας. Η σύνδεση αποστειρωμένου εξοπλισμού (π.χ. σωληνώσεων/σωλήνων) στη διαδρομή αποστειρωμένου προϊόντος μετά το τελικό φίλτρο αποστείρωσης θα πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να συνδέεται άσηπτα (π.χ. ενσωματωμένη συσκευή στείρας σύνδεσης).

8.129 Θα πρέπει να υπάρχουν κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση της ακεραιότητας των εξαρτημάτων που χρησιμοποιούνται σε άσηπτες συνδέσεις. Τα μέσα με τα οποία αυτό επιτυγχάνεται θα πρέπει να καθορίζονται και να καταγράφονται στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμό-

λυνσης. Θα πρέπει να εξετάζονται κατάλληλοι έλεγχοι ακεραιότητας του συστήματος όταν υπάρχει κίνδυνος να τεθεί σε κίνδυνο η στειρότητα του προϊόντος. Η αξιολόγηση του προμηθευτή θα πρέπει να περιλαμβάνει την αντιπαραβολή των δεδομένων σε σχέση με τους πιθανούς τρόπους αστοχίας που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια της στειρότητας του συστήματος.

8.130 Ο περιβάλλων χώρος, στον οποίο τοποθετούνται κλειστά συστήματα θα πρέπει να βασίζεται στο σχεδιασμό τους και στις διεργασίες που έχουν αναληφθεί. Για την άσηπτη διεργασία και όπου υπάρχει οποιοσδήποτε κίνδυνος για την ακεραιότητα του συστήματος, το σύστημα θα πρέπει να βρίσκεται σε βαθμίδα Α. Εάν το σύστημα μπορεί να αποδειχθεί ότι παραμένει ακέραιο σε κάθε χρήση (π.χ. μέσω δοκιμής πίεσης και/ή παρακολούθησης), τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί χαμηλότερη διαβαθμισμένη περιοχή. Κάθε μεταφορά μεταξύ διαβαθμισμένων περιοχών θα πρέπει να αξιολογείται ενδελεχώς (βλέπε παράγραφο 4.10). Εάν το κλειστό σύστημα ανοιχθεί (π.χ. για τη συντήρηση μιας γραμμής παραγωγής χύμα προϊόντος) τότε αυτό θα πρέπει να πραγματοποιείται σε διαβαθμισμένη περιοχή κατάλληλη για τα υλικά (π.χ. βαθμίδα Γ για διεργασίες όπου το προϊόν αποστειρώνεται στον τελικό περιέκτη ή βαθμίδα Α για άσηπτη επεξεργασία) ή να υποβάλλεται σε περαιτέρω καθαρισμό και απολύμανση (και αποστείρωση σε περίπτωση άσηπτων διεργασιών).

Συστήματα μονής χρήσης (Single Use Systems (SUS))

8.131 Συστήματα μονής χρήσης είναι εκείνες οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή στείρων προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική λύση του επαναχρησιμοποιούμενου εξοπλισμού. Τα συστήματα μονής χρήσης μπορεί να είναι μεμονωμένα εξαρτήματα ή να αποτελούνται από πολλαπλά εξαρτήματα, όπως σακούλες, φίλτρα, σωληνώσεις, συνδέσμους, βαλβίδες, φιάλες αποθήκευσης και αισθητήρες. Τα συστήματα μίας χρήσης θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να μειώνουν την ανάγκη χειρισμών και την πολυπλοκότητα των χειροκίνητων επεμβάσεων.

8.132 Υπάρχουν ορισμένοι ειδικοί κίνδυνοι που συνδέονται με τα συστήματα μονής χρήσης, οι οποίοι θα πρέπει να αξιολογηθούν στο πλαίσιο της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης. Οι κίνδυνοι αυτοί περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αυτά, τα εξής:

i. Αλληλεπίδραση μεταξύ του προϊόντος και της επιφάνειας επαφής με το προϊόν (όπως προσρόφηση ή μεταναστευόμενες ουσίες (leachables) και εκχυλίσιμες ουσίες (extractables)).

ii. Εύθραυστη φύση του συστήματος σε σύγκριση με τα σταθερά επαναχρησιμοποιούμενα συστήματα.

iii. Αύξηση του αριθμού και της πολυπλοκότητας των χειροκίνητων εργασιών (συμπεριλαμβανομένης της επιθεώρησης και του χειρισμού του συστήματος) και των συνδέσεων που πραγματοποιήθηκαν.

iv. Πολυπλοκότητα της συναρμολόγησης.

v. Διενέργεια του ελέγχου ακεραιότητας πριν και μετά τη χρήση για τα φίλτρα αποστείρωσης (βλέπε παράγραφο 8.87).

vi. Κίνδυνος οπών και διαρροής.

vii. Πιθανότητα να τεθεί σε κίνδυνο το σύστημα στο σημείο ανοίγματος της εξωτερικής συσκευασίας.

viii. Κίνδυνος σωματιδιακής επιμόλυνσης.

8.133 Οι διεργασίες αποστείρωσης για τα συστήματα μονής χρήσης θα πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία και να αποδεικνύεται ότι δεν έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην απόδοση του συστήματος.

8.134 Η αξιολόγηση των προμηθευτών των αναλώσιμων συστημάτων, συμπεριλαμβανομένης της αποστείρωσης, είναι κρίσιμη για την επιλογή και τη χρήση αυτών των συστημάτων. Για τα αποστειρωμένα συστήματα μονής χρήσης, η επαλήθευση της διασφάλισης αποστείρωσης θα πρέπει να πραγματοποιείται στο πλαίσιο της αξιολόγησης του προμηθευτή και τα αποδεικτικά στοιχεία αποστείρωσης κάθε μονάδας θα πρέπει να ελέγχονται κατά την παραλαβή.

8.135 Η προσρόφηση και η δραστηριότητα του προϊόντος με τις επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με αυτό θα πρέπει να αξιολογούνται υπό συνθήκες διεργασίας.

8.136 Θα πρέπει να αξιολογούνται τα προφίλ για τις εκχυλίσιμες και τις μεταναστευόμενες ουσίες των συστημάτων μονής χρήσης και τυχόν επιπτώσεις στην ποιότητα του προϊόντος, ιδίως όταν το σύστημα είναι κατασκευασμένο από πολυμερή υλικά. Θα πρέπει να διενεργείται αξιολόγηση για την εκτίμηση της δυνατότητας εφαρμογής των δεδομένων του προφίλ για τις εκχυλίσιμες ουσίες για κάθε εξάρτημα. Για τα εξαρτήματα που θεωρούνται ότι είναι υψηλού κινδύνου από μεταναστευόμενες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που μπορούν να απορροφήσουν επεξεργασμένα υλικά ή εκείνων με παρατεταμένους χρόνους επαφής με το υλικό, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αξιολόγηση των μελετών του προφίλ των μεταναστευόμενων ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των ανησυχιών για την ασφάλεια. Εάν εφαρμόζονται συνθήκες προσομοίωσης διεργασίας, αυτές θα πρέπει να αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τις πραγματικές συνθήκες διεργασίας και να βασίζονται σε επιστημονική αιτιολόγηση.

8.137 Τα συστήματα μονής χρήσης θα πρέπει να είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να διατηρείται η ακεραιότητα καθ' όλη τη διάρκεια της διεργασίας υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες λειτουργίας. Είναι απαραίτητη να δίνεται προσοχή στη δομική ακεραιότητα των εξαρτημάτων μίας χρήσης όταν αυτά ενδέχεται να εκτίθενται σε πιο ακραίες συνθήκες (π.χ. διεργασίες κατάψυξης και απόψυξης) είτε κατά τη συνήθη επεξεργασία είτε κατά τη μεταφορά. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει επαλήθευση ότι οι ενσωματωμένες συσκευές στείρας σύνδεσης (τόσο θερμικά όσο και μηχανικά σφραγισμένες) παραμένουν ακεραίες υπό αυτές τις συνθήκες.

8.138 Θα πρέπει να θεσπιστούν και να εφαρμοστούν κριτήρια αποδοχής για τα συστήματα μονής χρήσης, τα οποία να αντιστοιχούν στους κινδύνους ή την κρισιμότητα των προϊόντων και των διεργασιών τους. Κατά την παραλαβή, κάθε τεμάχιο του συστήματος μονής χρήσης θα πρέπει να ελέγχεται ώστε να διασφαλίζεται ότι έχει κατασκευαστεί, προμηθευτεί και παραδοθεί σύμφωνα με τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Πριν από τη χρήση, θα πρέπει να διενεργείται και να τεκμηριώνεται ο οπτικός

έλεγχος της εξωτερικής συσκευασίας (π.χ. εμφάνιση εξωτερικού χαρτοκιβωτίου, ασκοί προϊόντων), εκτύπωση ετικετών και ανασκόπηση των επισυναπτόμενων εγγράφων (π.χ. πιστοποιητικό συμμόρφωσης και αποδεικτικό αποστείρωσης).

8.139 Οι κρίσιμες χειροκίνητες εργασίες χειρισμού των συστημάτων μονής χρήσης, όπως η συναρμολόγηση και οι συνδέσεις, θα πρέπει να υπόκεινται σε κατάλληλους ελέγχους και να επαληθεύονται κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης της άσηπτης διεργασίας.

9 Περιβαλλοντική παρακολούθηση και παρακολούθηση της διεργασίας

Γενικά

9.1 Το πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης και παρακολούθησης της διεργασίας της εγκατάστασης αποτελεί μέρος της συνολικής Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης και χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση των ελέγχων που έχουν σχεδιαστεί για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μικροβιακής και σωματιδιακής επιμόλυνσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αξιοπιστία καθενός από τα στοιχεία του συστήματος παρακολούθησης (ζώντων, μη ζώντων και Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS)) όταν λαμβάνεται μεμονωμένα είναι περιορισμένη και δεν θα πρέπει να θεωρείται μεμονωμένα ως δείκτης άσηψίας. Όταν εξετάζονται από κοινού, τα αποτελέσματα συμβάλλουν στην επιβεβαίωση της αξιοπιστίας του σχεδιασμού, της επικύρωσης αξιοπιστίας και της λειτουργίας του συστήματος που παρακολουθούν.

9.2 Το πρόγραμμα αυτό αποτελείται συνήθως από τα ακόλουθα στοιχεία:

- i. Περιβαλλοντική παρακολούθηση - ολικό αριθμό σωματιδίων.
- ii. Περιβαλλοντική παρακολούθηση και παρακολούθηση προσωπικού - ζώντα σωματίδια.
- iii. Θερμοκρασία, σχετική υγρασία και άλλα ειδικά χαρακτηριστικά.
- iv. Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) (μόνο ασηπτικά παρασκευαζόμενο προϊόν).

9.3 Οι πληροφορίες από τα συστήματα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη συνήθη πιστοποίηση/αποδέσμευση παρτίδας και για την περιοδική αξιολόγηση κατά τη διάρκεια της ανασκόπησης της διεργασίας ή της διερεύνησης. Αυτό ισχύει τόσο για την αποστείρωση στον τελικό περιέκτη όσο και για τις άσηπτες διεργασίες, ωστόσο, η κρισιμότητα της επίπτωσης μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του προϊόντος και της διεργασίας.

Περιβαλλοντική παρακολούθηση και παρακολούθηση της διεργασίας

9.4 Ένα πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης θα πρέπει να καθιερωθεί και να τεκμηριώνεται. Ο σκοπός του προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης είναι να:

- i. Παρέχει διασφάλιση ότι τα καθαρά δωμάτια και ο εξοπλισμός καθαρού αέρα εξακολουθούν να παρέχουν ένα περιβάλλον κατάλληλου επιπέδου καθαρότητας αέρα, σε συμφωνία με τις απαιτήσεις του σχεδιασμού και τις κανονιστικές απαιτήσεις.

ii. Ανιχνεύει αποτελεσματικά αποκλίσεις από τα όρια περιβαλλοντικής παρακολούθησης, δίνοντας το έναυσμα για διερεύνηση και αξιολόγηση του κινδύνου για την ποιότητα του προϊόντος.

Αξιολογήσεις κινδύνου θα πρέπει να γίνονται για να καθοριστεί αυτό το συνολικό πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης π.χ. θέσεις δειγματοληψίας, συχνότητα παρακολούθησης, χρησιμοποιούμενες μέθοδοι παρακολούθησης και συνθήκες επώασης (π.χ. χρόνος, θερμοκρασία (ες), αερόβιες και/ή αναερόβιες συνθήκες).

Αυτές οι αξιολογήσεις κινδύνου θα πρέπει να βασίζονται σε λεπτομερή γνώση: των δεδομένων της διεργασίας και του τελικού προϊόντος, της εγκατάστασης, του εξοπλισμού, της κρίσιμότητας συγκεκριμένων διεργασιών και σταδίων, τις εμπλεκόμενες λειτουργίες, δεδομένα παρακολούθησης στη ρουτίνα, δεδομένα παρακολούθησης που λαμβάνονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας και γνώση της συνηθισμένης μικροβιακής χλωρίδας που απομονώνεται από το περιβάλλον.

Η αξιολόγηση κινδύνου θα πρέπει να περιλαμβάνει τον καθορισμό των κρίσιμων θέσεων παρακολούθησης, εκείνων των θέσεων όπου η παρουσία μικροοργανισμών κατά τη διεργασία θα μπορούσε να έχει επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος (π.χ. βαθμίδα Α, άσηπτες περιοχές εργασίας και περιοχές βαθμίδας Β που απευθείας γειτνιάζουν με περιοχή βαθμίδας Α). Θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη και άλλες πληροφορίες, όπως μελέτες οπτικοποίησης αέρα. Αυτές οι αξιολογήσεις κινδύνου θα πρέπει να ανασκοπούνται τακτικά ώστε να επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητα του προγράμματος περιβαλλοντικής παρακολούθησης της εγκατάστασης. Το πρόγραμμα περιβαλλοντικής παρακολούθησης θα πρέπει να εξετάζεται μέσα στο γενικό πλαίσιο της ανάλυσης τάσεων και της Στρατηγικής Ελέγχου Επιμόλυνσης της εγκατάστασης.

9.5 Παρακολούθηση στη ρουτίνα των καθαρών δωματίων, του εξοπλισμού καθαρού αέρα και του προσωπικού θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά την λειτουργία σε όλα τα κρίσιμα στάδια της διεργασίας, συμπεριλαμβανομένης και της συναρμολόγησης του εξοπλισμού.

9.6 Άλλα χαρακτηριστικά, όπως η θερμοκρασία και η σχετική υγρασία, θα πρέπει να διατηρούνται εντός των ορίων που συμφωνούν με τις απαιτήσεις του προϊόντος, της διεργασίας και του προσωπικού και να στηρίζουν την διατήρηση καθορισμένων προτύπων καθαρότητας (π.χ. βαθμίδα Α ή Β).

9.7 Η παρακολούθηση της βαθμίδας Α θα πρέπει να αποδεικνύει την διατήρηση των άσηπτων συνθηκών διεργασίας κατά τη διάρκεια κρίσιμων εργασιών. Παρακολούθηση θα πρέπει να διενεργείται σε θέσεις που ενέχουν το υψηλότερο κίνδυνο επιμόλυνσης για τις στείρες επιφάνειες του εξοπλισμού, τους περιέκτες, τα πώματα και το στείρο προϊόν. Η επιλογή των θέσεων παρακολούθησης και ο προσανατολισμός και τοποθέτηση των συσκευών δειγματοληψίας θα πρέπει να αιτιολογούνται και να είναι κατάλληλα ώστε να λαμβάνονται αξιόπιστα δεδομένα από τις κρίσιμες ζώνες.

9.8 Οι μέθοδοι δειγματοληψίας δεν θα πρέπει να αποτελούν κίνδυνο επιμόλυνσης των παραγωγικών εργασιών.

9.9 Κατάλληλα όρια συναγερμού και όρια αντίδρασης θα πρέπει να καθορίζονται για τα αποτελέσματα της παρακολούθησης των ζώντων σωματιδίων και του συνολικού αριθμού σωματιδίων. Τα μέγιστα όρια αντίδρασης συνολικού αριθμού σωματιδίων περιγράφονται στον Πίνακα 5 και τα μέγιστα όρια αντίδρασης των ζώντων σωματιδίων περιγράφονται στον Πίνακα 6. Παρόλα αυτά πιο αυστηρά όρια αντίδρασης θα μπορούν να εφαρμοστούν βασισμένα σε ανάλυση τάσεων των δεδομένων, στη φύση της διεργασίας ή, όπως καθορίζονται μέσα από την Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης. Θα πρέπει να καθιερώνονται όρια συναγερμού τόσο για τα ζώντα σωματίδια όσο και τον συνολικό αριθμό σωματιδίων βασισμένα σε αποτελέσματα των ελέγχων καταλληλότητας του καθαρού δωματίου και τα όρια αυτά θα πρέπει να ανασκοπούνται τακτικά βασισμένα σε συνεχή δεδομένα τάσεων.

9.10 Τα όρια συναγερμού για τη βαθμίδα Α (συνολικός αριθμός σωματιδίων μόνο), βαθμίδα Β, βαθμίδα Γ και βαθμίδα Δ θα πρέπει να έχουν καθορισθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να ανιχνεύονται και να αντιμετωπίζονται οι δυσμενείς τάσεις (πχ μια σειρά γεγονότων ή μεμονωμένα γεγονότα που υποδεικνύουν μια επιδείνωση του περιβαλλοντικού ελέγχου).

9.11 Διαδικασίες παρακολούθησης θα πρέπει να καθορίζουν την προσέγγιση στην ανάλυση τάσεων. Η ανάλυση τάσεων θα πρέπει να περιλαμβάνει, χωρίς να περιορίζεται:

i. Αυξανόμενος αριθμός αποκλίσεων από τα όρια αντίδρασης ή συναγερμού.

ii. Συνεχόμενες αποκλίσεις από τα όρια συναγερμού.

iii. Τακτικές αλλά μεμονωμένες αποκλίσεις από τα όρια αντίδρασης που πιθανόν έχουν κοινό αίτιο (π.χ. μεμονωμένες αποκλίσεις που πάντα ακολουθούν προγραμματισμένη προληπτική συντήρηση).

iv. Αλλαγές στον τύπο της μικροβιακής χλωρίδας και στον αριθμό και στην επικράτηση συγκεκριμένων οργανισμών. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε οργανισμούς που έχουν απομονωθεί και που ίσως καταδεικνύουν απώλεια ελέγχου, επιδείνωση στην καθαρότητα ή οργανισμούς που ίσως είναι δύσκολο να ελεγχθούν, όπως μικροοργανισμοί που σχηματίζουν σπόρια και μύκητες.

9.12 Η παρακολούθηση των καθαρών δωματίων βαθμίδας Γ και Δ σε λειτουργία θα πρέπει να πραγματοποιείται βασισμένη σε δεδομένα που συλλέγονται κατά τη διάρκεια του ελέγχου καταλληλότητας και των δεδομένων ρουτίνας ώστε να είναι δυνατή η αποτελεσματική ανάλυση τάσεων. Οι απαιτήσεις για τα όρια συναγερμού και αντίδρασης θα εξαρτώνται από τη φύση των εργασιών που εκτελούνται. Τα όρια αντίδρασης μπορεί να είναι πιο αυστηρά από αυτά που αποτυπώνονται στον Πίνακα 5 και 6.

9.13 Σε περίπτωση υπέρβασης των ορίων αντίδρασης, διαδικασίες λειτουργίας θα πρέπει να ορίζουν διερεύνηση για την πηγή της αιτίας, αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης στο προϊόν (συμπεριλαμβανομένων παρτίδων που παράγονται το χρονικό διάστημα από την

παρακολούθηση έως την αναφορά) και απαιτήσεις για διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες. Σε περίπτωση υπέρβασης των ορίων συναγεμμού, διαδικασίες λειτουργίας θα πρέπει να ορίζουν αξιολόγηση και παρακολούθηση, όπου θα πρέπει να περιλαμβάνεται το ενδεχόμενο για διερεύνηση και/ή διορθωτικές ενέργειες ώστε να αποφευχθεί περαιτέρω επιδείνωση του περιβάλλοντος.

Περιβαλλοντική παρακολούθηση - Συνολικός αριθμός σωματιδίων

9.14 Ένα πρόγραμμα παρακολούθησης για τον ολικό αριθμό σωματιδίων θα πρέπει να καθιερώνεται ώστε να λαμβάνονται δεδομένα για εκτίμηση πιθανών κινδύνων επιμόλυνσης και να διασφαλίζεται η διατήρηση του περιβάλλοντος για στείρες εργασίες στην αξιολογημένη κατάσταση.

9.15 Τα όρια της περιβαλλοντικής παρακολούθησης της συγκέντρωσης των σωματιδίων στον αέρα για κάθε βαθμίδα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση συνολικού αριθμού σωματιδίων για παρακολούθηση

Βαθμίδα	Μέγιστα όρια για συνολικό αριθμό σωματιδίων $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Μέγιστα όρια για συνολικό αριθμό σωματιδίων $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Σε ετοιμότητα	Σε λειτουργία	Σε ετοιμότητα	Σε λειτουργία
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
Γ	352 000	3 520 000	2 930	29 300
Δ	3 520 000	Μη προκαθορισμένα (α)	29 300	Μη προκαθορισμένα (α)

(α) Για τη βαθμίδα Δ, όρια σε λειτουργία δεν έχουν προκαθοριστεί. Ο παραγωγός θα καθορίζει όρια λειτουργίας βασισμένα σε αξιολόγηση κινδύνου και δεδομένα ρουτίνας, όπου εφαρμόζεται.

Σημείωση 1: Τα όρια σωματιδίων που δίνονται στον πίνακα για την κατάσταση «σε ετοιμότητα» θα πρέπει να επιτυγχάνονται μετά από μια σύντομη περίοδο «καθαρισμού», όπως αυτή έχει καθοριστεί κατά τον έλεγχο καταλληλότητας (ενδεικτική τιμή για λιγότερο από 20 λεπτά) χωρίς την παρουσία προσωπικού, μετά την ολοκλήρωση των εργασιών (δες αναφορά στην παράγραφο 4.29).

Σημείωση 2: Η περιστασιακή ένδειξη μακροσωματιδίων, ιδιαιτέρως $\geq 5 \mu\text{m}$, μέσα στη βαθμίδα Α μπορεί να θεωρηθεί ως εσφαλμένη μέτρηση λόγω ηλεκτρονικού θορύβου, σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, απώλειας λόγω σύμπτωσης (coincidence loss) κ.τ.λ. Παρόλα αυτά αλληπάλληλες ή τακτικές μετρήσεις χαμηλών επιπέδων αποτελούν ένδειξη πιθανού περιστατικού επιμόλυνσης και πρέπει να διερευνάται. Τέτοια γεγονότα μπορεί να υποδεικνύουν βλάβη του συστήματος επεξεργασίας αέρα του δωματίου στην αρχή της, βλάβη του εξοπλισμού ή μπορεί να διαγιγνώσκουν κακής ποιότητας πρακτική κατά τη διάρκεια της συναρμολόγησης του εξοπλισμού και των εργασιών ρουτίνας.

9.16 Για τη βαθμίδα Α, η σωματιδιακή παρακολούθηση θα πρέπει να διενεργείται καθ' όλη τη διάρκεια κρίσιμων διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης και της συναρμολόγησης του εξοπλισμού.

9.17 Ο χώρος βαθμίδας Α θα πρέπει να παρακολουθείται συνεχόμενα (για σωματίδια ≥ 0.5 και $\geq 5 \mu\text{m}$) και με κατάλληλο ρυθμό ροής δείγματος (τουλάχιστον 28 λίτρα (1ft^3) ανά λεπτό) ώστε όλες οι παρεμβάσεις, τα παροδικά συμβάντα και κάθε αλλοίωση του συστήματος να γίνονται αντιληπτά. Το σύστημα θα πρέπει συχνά να συσχετίζει κάθε μεμονωμένο αποτέλεσμα δείγματος με τα όρια συναγεμμού και αντίδρασης με τέτοια συχνότητα ώστε κάθε πιθανή υπέρβαση να γίνεται αντιληπτή

και να αντιμετωπίζεται εγκαίρως. Σήματα κινδύνου θα πρέπει να ενεργοποιούνται αν τα όρια συναγεμμού ξεπεραστούν. Οι διαδικασίες θα πρέπει να ορίζουν τις ενέργειες που θα πρέπει να γίνουν ως απόκριση στα σήματα κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του ενδεχόμενου για επιπρόσθετη μικροβιακή παρακολούθηση.

9.18 Συνιστάται να χρησιμοποιείται παρόμοιο σύστημα για χώρο βαθμίδας Β, αν και η συχνότητα δειγματοληψίας μπορεί να μειωθεί. Ο χώρος βαθμίδας Β θα πρέπει να παρακολουθείται με τέτοια συχνότητα και με κατάλληλο μέγεθος δείγματος έτσι ώστε οποιαδήποτε αύξηση των επιπέδων επιμόλυνσης και κάθε επιδείνωση του συστήματος να γίνεται αντιληπτή από το πρόγραμμα παρακολούθησης. Αν ξεπεραστούν τα όρια συναγεμμού θα πρέπει να ενεργοποιούνται σήματα κινδύνου.

9.19 Η επιλογή του συστήματος παρακολούθησης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη κάθε κίνδυνο που παρουσιάζεται από τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγική διαδικασία (για παράδειγμα αυτά που περιέχουν ζωντανούς οργανισμούς, προϊόντα σε σκόνη ή ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα) που μπορεί να ενέχουν βιολογικούς, χημικούς κινδύνους ή κινδύνους λόγω ραδιενέργειας.

9.20 Σε περίπτωση που υπάρχουν μολυντές λόγω των σχετικών διεργασιών και που πιθανόν μπορούν να προξενήσουν ζημιά στον μετρητή σωματιδίων ή να αποτελούν κίνδυνο (π.χ. ζωντανοί οργανισμοί, προϊόντα σε σκόνη ή κίνδυνοι ραδιενέργειας) η συχνότητα και η στρατηγική που θα χρησιμοποιηθούν θα είναι τέτοιες ώστε να διασφαλίζουν την περιβαλλοντική ταξινόμηση τόσο πριν όσο και μετά την έκθεση στον κίνδυνο. Αύξηση στην παρακολούθηση των ζώντων σωματιδίων θα πρέπει να εκτιμάται ώστε να διασφαλίζεται συνολική παρακολούθηση της διεργασίας. Επιπρόσθετα, παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια εργασιών προσομοίωσης. Τέτοιες εργασίες θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κατάλληλα διαστήματα. Η προσέγγιση θα πρέπει να ορίζεται στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

9.21 Το μέγεθος των δειγμάτων παρακολούθησης που λαμβάνεται χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένα συστήματα συνήθως αποτελεί συνάρτηση του ρυθμού δειγματοληψίας του συστήματος που χρησιμοποιείται. Ο όγκος του δείγματος δεν είναι απαραίτητο να είναι ο ίδιος με αυτόν που χρησιμοποιείται κατά την επίσημη ταξινόμηση των καθαρών δωματίων και του εξοπλισμού καθαρού αέρα. Οι όγκοι του δείγματος παρακολούθησης θα πρέπει να αιτιολογούνται.

Περιβαλλοντική παρακολούθηση και παρακολούθηση προσωπικού - ζώντα σωματίδια

9.22 Όταν εκτελούνται άσηπτες εργασίες θα πρέπει να υπάρχει συχνή μικροβιακή παρακολούθηση, χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό μεθόδων, όπως πλάκες καθίζησης, ογκομετρική δειγματοληψία αέρα, δειγματοληψία γαντιών, ενδυμασίας και επιφανειών (π.χ. με στειλεούς και πλάκες επαφής). Η μέθοδος δειγματοληψίας που χρησιμοποιείται θα πρέπει να αιτιολογείται μέσα στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης και θα πρέπει να αποδεικνύεται ότι δεν έχει επιβλαβή επίδραση στα σχέδια ροής αέρα των βαθμίδων Α και Β. Οι επιφάνειες του καθαρού δωματίου και του εξοπλισμού θα πρέπει να ελέγχονται στο τέλος μιας εργασίας.

9.23 Η παρακολούθηση των ζώντων σωματιδίων θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται μέσα στα καθαρά δωμάτια όταν δεν γίνονται συνηθισμένες παραγωγικές εργασίες (π.χ. μετά από απολύμανση, πριν την έναρξη της παραγωγής, με την ολοκλήρωση μιας παρτίδας και μετά από μια περίοδο διακοπής λειτουργίας), και στα άμεσα σχετιζόμενα δωμάτια που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί προκειμένου να ανιχνευτούν πιθανά περιστατικά επιμόλυνσης που πιθανόν να επηρεάσουν τους ελέγχους μέσα στα καθαρά δωμάτια. Σε περίπτωση περιστατικού, επιπλέον θέσεις δειγματοληψίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της διορθωτικής ενέργειας (π.χ. καθαριότητα και απολύμανση).

9.24 Συνεχόμενη παρακολούθηση των ζώντων σωματιδίων του αέρα στη βαθμίδα Α (π.χ. δειγματοληψία αέρα ή πλάκες καθίζησης) θα πρέπει να γίνεται καθ' όλη τη διάρκεια της κρίσιμης διεργασίας, συμπεριλαμβανομένης και της συναρμολόγησης (άσηπτο set-up) του εξοπλισμού. Μια παρόμοια προσέγγιση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για καθαρά δωμάτια βαθμίδας Β βασισμένη στον κίνδυνο επίδρασης στην άσηπτη διεργασία. Η παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται με τέτοιο τρόπο που όλες οι παρεμβάσεις, τα παροδικά συμβάντα και κάθε αλλοίωση του συστήματος να γίνονται αντιληπτά και να αποφεύγεται κάθε κίνδυνος που προκαλείται από παρεμβάσεις των εργασιών παρακολούθησης.

9.25 Μια αξιολόγηση κινδύνου θα πρέπει να αξιολογεί τις θέσεις, τον τύπο και τη συχνότητα της παρακολούθησης του προσωπικού βασισμένη στις δραστηριότητες που πραγματοποιούνται και την εγγύτητα στις κρίσιμες ζώνες. Η παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει δειγματοληψία του προσωπικού σε περιοδικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της διεργασίας. Η δειγματοληψία του προσωπικού θα πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο που δεν θα θέσει σε κίνδυνο τη διεργασία. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην παρακολούθηση του προσωπικού μετά από συμμετοχή σε κρίσιμες παρεμβάσεις (κατ' ελάχιστον γάντια, αλλά μπορεί να απαιτείται παρακολούθηση μερών της στολής κατά περίπτωση, ανάλογα με τη διεργασία) και σε κάθε έξοδο από το καθαρό δωμάτιο βαθμίδας Β (γάντια και στολή). Όπου παρακολούθηση των γαντιών πραγματοποιείται μετά από κρίσιμες παρεμβάσεις, τα εξωτερικά γάντια θα πρέπει να αντικαθίστανται πριν τη συνέχιση της δραστηριότητας. Όπου παρακολούθηση των στολών απαιτείται μετά από κρίσιμες παρεμβάσεις, η στολή θα πρέπει να αντικατασταθεί πριν τη συνέχιση της δραστηριότητας στο καθαρό δωμάτιο.

9.26 Θα πρέπει να πραγματοποιείται μικροβιακή παρακολούθηση του προσωπικού σε χώρους βαθμίδας Α και Β. Όπου οι εργασίες είναι χειροκίνητες (π.χ. άσηπτη σύνθεση ή πλήρωση), ο αυξημένος κίνδυνος θα πρέπει να οδηγεί σε μεγαλύτερη έμφαση στην μικροβιακή παρακολούθηση των στολών, όπως να αιτιολογείται στη Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

9.27 Όπου η παρακολούθηση πραγματοποιείται στη ρουτίνα από το προσωπικό παραγωγής, αυτό θα πρέπει να επιβλέπεται τακτικά από τη μονάδα Ποιότητας (αναφορά επίσης στην παράγραφο 8.19).

9.28 Η υιοθέτηση κατάλληλων εναλλακτικών συστημάτων παρακολούθησης, όπως ταχείες μέθοδοι θα πρέπει να εξετάζονται από τους παραγωγούς ώστε να επιταχυνθεί η ανίχνευση θεμάτων μικροβιολογικής επιμόλυνσης και να μειωθεί ο κίνδυνος για το προϊόν. Αυτές οι ταχείες και αυτόματες μέθοδοι μικροβιακής παρακολούθησης μπορούν να υιοθετηθούν αφού η επικύρωση αξιοπιστίας έχει καταδείξει την ισοδυναμία ή την ανωτερότητά τους με τις καθιερωμένες μεθόδους.

9.29 Οι μέθοδοι δειγματοληψίας και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται θα πρέπει να είναι πλήρως κατανοητοί και να υπάρχουν διαδικασίες για τη σωστή λειτουργία και ερμηνεία των αποτελεσμάτων που θα ληφθούν. Θα πρέπει να είναι διαθέσιμα υποστηρικτικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα ανάκτησης των μεθόδων δειγματοληψίας που έχουν επιλεγεί.

9.30 Όρια αντίδρασης για επιμόλυνση ζώντων σωματιδίων φαίνονται στον Πίνακα 6

Πίνακας 6: Μέγιστα όρια αντίδρασης για επιμόλυνση ζώντων σωματιδίων

Βαθμίδα	Δείγμα αέρα CFU/m ³	Πλάκες καθίζησης (διαμ. 90 mm) CFU/4 ώρες(α)	Πλάκες επαφής (διαμ. 55mm), CFU/πλάκα(β)	Αποτύπωμα γαντιού, με 5 δάκτυλα και στα δυο χέρια CFU/χειρόκτιο
A	Καμία ανάπτυξη(γ)			
B	10	5	5	5
Γ	100	50	25	-
Δ	200	100	50	-

(α) - Οι πλάκες καθίζησης θα πρέπει να εκτίθενται σε περιοχές βαθμίδας Α και Β για όλη τη διάρκεια των εργασιών (συμπεριλαμβανομένης και της συναρμολόγησης του εξοπλισμού) και θα αντικαθίστανται, όπως απαιτείται το αργότερο μετά από 4 ώρες (ο χρόνος έκθεσης θα πρέπει να βασίζεται σε επικύρωση αξιοπιστίας που θα περιλαμβάνει και τις μελέτες ανάκτησης και δεν θα πρέπει να έχει αρνητική επίπτωση στην καταλληλότητα του μέσου που χρησιμοποιείται).

- Για περιοχές βαθμίδας Γ και Δ ο χρόνος έκθεσης (το μέγιστο 4 ώρες) και η συχνότητα θα πρέπει να βασίζονται σε Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας

- Κάθε πλάκα καθίζησης μπορεί να εκτεθεί για λιγότερο από 4 ώρες.

(β) Τα όρια για πλάκες επαφής έχουν εφαρμογή στον εξοπλισμό, στις επιφάνειες δωματίων και στολών μέσα σε περιοχές βαθμίδας Α και Β. Έλεγχος σε ρουτίνα των στολών δεν απαιτείται για περιοχές βαθμίδας Γ και Δ, ανάλογα με τη λειτουργία τους.

(γ) Θα πρέπει να σημειωθεί ότι για τη βαθμίδα Α κάθε ανάπτυξη θα πρέπει να οδηγεί σε διερεύνηση.

Σημείωση 1: Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι τύποι των μεθόδων παρακολούθησης που αναφέρονται στον παραπάνω πίνακα αποτελούν παραδείγματα και άλλες μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν υπό την προϋπόθεση ότι πετυχαίνουν να παρέχουν πληροφορίες για όλη τη διάρκεια της κρίσιμης διεργασίας όπου το προϊόν μπορεί να επιμολυνθεί (π.χ. άσηπτη συναρμολόγηση γραμμής, άσηπτη επεξεργασία, πλήρωση και φόρτωση λυοφιλοποιητή).

Σημείωση 2: Τα όρια εφαρμόζονται με τη χρήση CFU σε όλο το έγγραφο. Αν διαφορετικές ή νέες τεχνολογίες χρησιμοποιούνται που παρουσιάζουν τα αποτελέσματα με διαφορετικό τρόπο από CFU, ο παραγωγός θα πρέπει επιστημονικά να αιτιολογήσει τα όρια που εφαρμόζονται και αν είναι δυνατόν να τα συσχετίσει με CFU.

9.31 Οι μικροοργανισμοί που ανιχνεύονται στις περιοχές βαθμίδας Α και Β θα πρέπει να ταυτοποιούνται μέχρι επίπεδο είδους και θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανή επίδραση τέτοιων μικροοργανισμών στην ποιότητα του προϊόντος (για κάθε παρτίδα που εμπλέκεται) και στη συνολική κατάσταση ελέγχου. Προσοχή επίσης θα πρέπει να δίνεται στην ταυτοποίηση των μικροοργανισμών που ανιχνεύονται σε περιοχές βαθμίδας Γ και Δ (για παράδειγμα σε περιπτώσεις υπέρβασης των ορίων συναγερμού ή αντίδρασης) ή μετά την απομόνωση οργανισμών που μπορεί να υποδεικνύουν απώλεια του ελέγχου, επιδείνωση στην καθαρότητα ή που μπορεί να είναι δύσκολο να ελεγχθούν, όπως μικροοργανισμοί που σχηματίζουν σπόρια και μύκητες και με επαρκή συχνότητα ώστε να διατηρείται η τρέχουσα κατανόηση της συνηθισμένης χλωρίδας των περιοχών αυτών.

Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) (επίσης γνωστή ως media fill)

9.32 Η περιοδική επαλήθευση της αποτελεσματικότητας των ελέγχων που υφίστανται για την άσηπτη επεξεργασία θα πρέπει να περιλαμβάνει μια Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) που να χρησιμοποιεί ένα στείο θρεπτικό μέσο και/ή υποκατάστα-

το αντί του προϊόντος. Η Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) δεν θα πρέπει να θεωρείται ως το κύριο μέσο για την επικύρωση αξιοπιστίας της άσηπτης διεργασίας ή μερών της άσηπτης διεργασίας. Η αποτελεσματικότητα της άσηπτης διεργασίας θα πρέπει να καθορίζεται μέσω σχεδιασμού της διεργασίας, της τήρησης του Φαρμακευτικού Συστήματος Ποιότητας και των ελέγχων της διεργασίας, της εκπαίδευσης και της αξιολόγησης των δεδομένων παρακολούθησης. Η επιλογή του κατάλληλου θρεπτικού μέσου και/ή του υποκατάστατου θα πρέπει να βασίζεται στην ικανότητα του θρεπτικού και/ή του υποκατάστατου να μιμηθεί τα φυσικά χαρακτηριστικά του προϊόντος που θεωρείται ότι ενέχουν ρίσκο για τη στεριότητα του προϊόντος κατά την άσηπτη διεργασία. Όπου τα στάδια της διεργασίας μπορούν εμμέσως να επηρεάσουν την βιωσιμότητα μιας εισαχθείσας μικροβιακής επιμόλυνσης (π.χ. ημιστερεά που παράγονται άσηπτα, κόνεις, στερεά υλικά, μικροσφαιρίδια, λιποσώματα και άλλες μορφές όπου το προϊόν ψύχεται ή θερμαίνεται ή λυοφιλοποιείται), θα πρέπει να αναπτυχθούν εναλλακτικές διαδικασίες που είναι όσο το δυνατόν πιο αντιπροσωπευτικές των εργασιών. Όπου χρησιμοποιούνται υποκατάστατα υλικά σε μέρη της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS), όπως ρυθμιστικά διαλύματα, το υποκατάστατο υλικό δεν θα πρέπει να παρεμποδίζει την ανάπτυξη της πιθανής επιμόλυνσης.

9.33 Η Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να μιμείται όσο το δυνατόν περισσότερο τη συνηθισμένη άσηπτη παραγωγική διεργασία και να περιλαμβάνει όλα τα κρίσιμα στάδια της παραγωγής, συγκεκριμένα:

i. Η Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να αξιολογεί όλες τις άσηπτες εργασίες που πραγματοποιούνται μετά από τους κύκλους αποστείρωσης και απομάκρυνσης επιμόλυνσης των υλικών που χρησιμοποιούνται στη διεργασία μέχρι του σημείου όπου ο περιέκτης σφραγίζεται.

ii. Για μορφές που δεν διηθούνται, θα πρέπει να αξιολογούνται τυχόν επιπρόσθετα άσηπτα στάδια.

iii. Όπου πραγματοποιείται άσηπτη παραγωγή υπό αδρανή ατμόσφαιρα, το αδρανές αέριο θα πρέπει να αντικαθίσταται από αέρα στην προσομοίωση της διεργασίας εκτός αν ο σκοπός είναι να γίνει αναερόβια προσομοίωση.

iv. Οι διεργασίες που απαιτούν την προσθήκη στείων κόνεων θα πρέπει να χρησιμοποιούν ένα αποδεκτό υποκατάστατο υλικό στους ίδιους περιέκτες, όπως αυτοί χρησιμοποιούνται στην υπό αξιολόγηση διεργασία.

v. Επιμέρους προσομοιώσεις μεμονωμένων εργασιών (π.χ. διεργασίες που περιλαμβάνουν ξήρανση, ανάμιξη, μείωση μεγέθους σωματιδίων (milling) και υποδιαίρεση μιας στείρας σκόνης) θα πρέπει να αποφεύγονται. Κάθε χρήση επιμέρους προσομοιώσεων θα πρέπει να υποστηρίζεται από μια τεκμηριωμένη αιτιολόγηση και να διασφαλίζει ότι το σύνολο των επιμέρους προσομοιώσεων συνεχίζει να καλύπτει πλήρως όλη τη διεργασία.

vi. Η διεργασία προσομοίωσης για λυόφιλα προϊόντα θα πρέπει να αντιπροσωπεύει όλη τη σειρά άσηπτης επε-

ξεργασίας συμπεριλαμβανομένων της πλήρωσης, μεταφοράς, φόρτωσης, μιας αντιπροσωπευτικής διάρκειας παραμονής στον θάλαμο, εκφόρτωσης και σφράγισης κάτω από συγκεκριμένες, τεκμηριωμένες και αιτιολογημένες συνθήκες που αντιπροσωπεύουν τις παραμέτρους λειτουργίας της χειρίστης περίπτωσης.

vii. Η προσομοίωση της διαδικασίας λυοφιλοποίησης θα πρέπει να μιμείται όλα τα στάδια της διεργασίας, εκτός από εκείνα που μπορεί να επηρεάσουν την βιωσιμότητα ή την ανάκτηση των επιμολυντών. Για παράδειγμα βρασμός ή πραγματική κατάψυξη του διαλύματος θα πρέπει να αποφεύγεται. Οι παράγοντες που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στον σχεδιασμό της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας περιλαμβάνουν, ανάλογα με την περίπτωση:

- Τη χρήση αέρα για τη διακοπή του κενού αντί για άζωτο ή άλλα αέρια διεργασίας.

- Την αναπαραγωγή του μέγιστου χρονικού διαστήματος μεταξύ της αποστείρωσης του λυοφιλοποιητή και της χρήσης του.

- Την αναπαραγωγή του μέγιστου χρονικού διαστήματος μεταξύ της διήθησης και της λυοφιλοποίησης.

- Ποσοτικές πτυχές των καταστάσεων χειρίστης περίπτωσης π.χ. φόρτωση του μέγιστου αριθμού δίσκων, αναπαραγωγή του φορτώματος με τη μεγαλύτερη διάρκεια, όπου ο θάλαμος είναι ανοικτός στο περιβάλλον.

9.34 Η Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη διάφορους άσηπτους χειρισμούς και παρεμβάσεις που είναι γνωστό ότι πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της κανονικής παραγωγής καθώς και καταστάσεις χειρίστης περίπτωσης, και να λαμβάνει υπόψη τα παρακάτω:

- i. Εγγενείς και διορθωτικές παρεμβάσεις αντιπροσωπευτικές της συνήθους διεργασίας θα πρέπει να γίνονται με τρόπο και συχνότητα παρόμοια με αυτά στην ρουτίνα της άσηπτης διεργασίας.

- ii. Η ένταση και η συχνότητα των παρεμβάσεων στην Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας

(APS) θα πρέπει να βασίζονται σε αξιολογημένους κινδύνους για τη στεριότητα του προϊόντος.

9.35 Η Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να δικαιολογεί πρακτικές που ενέχουν περιττούς κινδύνους επιμόλυνσης.

9.36 Στην ανάπτυξη του σχεδίου για την Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS), θα πρέπει να εξετάζονται τα παρακάτω:

- i. Αναγνώριση των καταστάσεων χειρίστης περίπτωσης που καλύπτουν τις σχετικές μεταβλητές, όπως μέγεθος περιέκτη και ταχύτητα γραμμής και η επίδρασή τους στη διεργασία. Το αποτέλεσμα της αξιολόγησης θα πρέπει να δικαιολογεί τις μεταβλητές που επιλέχθηκαν.

- ii. Καθορισμός των αντιπροσωπευτικών μεγεθών των συνδυασμών περιέκτη/πώματος που θα χρησιμοποιηθούν στην επικύρωση αξιοπιστίας. Η προσέγγιση bracketing ή matrix μπορεί να εξεταστεί για την επικύρωση αξιοπιστίας του ίδιου συνδυασμού περιέκτη/πώματος για διαφορετικά προϊόντα, όταν η ισοδυναμία της διεργασίας αιτιολογείται επιστημονικά.

- iii. Οι μέγιστοι επιτρεπόμενοι χρόνοι αναμονής (holding times) για στείρο προϊόν και εξοπλισμό που εκτίθενται κατά τη διάρκεια της άσηπτης διεργασίας.

- iv. Ο όγκος που γεμίζεται ανά περιέκτη, ο οποίος θα πρέπει να επαρκεί ώστε να διασφαλίζει ότι το μέσο έρχεται σε επαφή με όλες τις επιφάνειες του εξοπλισμού και των εξαρτημάτων που μπορεί απευθείας να επιμολύνουν το στείρο προϊόν. Ο όγκος που χρησιμοποιείται θα πρέπει να αφήνει επαρκή υπερκείμενο χώρο (headspace) ώστε να υποστηρίζει πιθανή μικροβιακή ανάπτυξη και να διασφαλίζει ότι η θολερότητα μπορεί να ανιχνευθεί κατά τον οπτικό έλεγχο.

- v. Η απαίτηση για αντικατάσταση κάθε αδρανούς αερίου που χρησιμοποιείται στη ρουτίνα της άσηπτης διεργασίας παραγωγής από αέρα εκτός αν προβλέπεται αναερόβια προσομοίωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ένταση περιστασιακών αναερόβιων προσομοιώσεων ως μέρος της συνολικής στρατηγικής επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να εξεταστεί (αναφορά στη παράγραφο 9.33 σημείο iii).

- vi. Το θρεπτικό μέσο που θα επιλεγεί θα πρέπει να έχει την ικανότητα να αναπτύσσει μια καθορισμένη ομάδα μικροοργανισμών αναφοράς, όπως περιγράφεται στην σχετική Φαρμακοποιία και κατάλληλα αντιπροσωπευτικά τοπικά απομονωθέντα στελέχη

- vii. Η μέθοδος ανίχνευσης της μικροβιακής επιμόλυνσης θα πρέπει να αιτιολογείται επιστημονικά ώστε να διασφαλίζει ότι η επιμόλυνση ανιχνεύεται με αξιοπιστία.

- viii. Η προσομοίωση της διεργασίας θα πρέπει να έχει επαρκή διάρκεια ώστε να προκαλεί τη διεργασία, τους χειριστές που πραγματοποιούν τις παρεμβάσεις, τις αλλαγές βαρδιών και την ικανότητα του περιβάλλοντος της επεξεργασίας να παρέχει κατάλληλες συνθήκες για την παραγωγή ενός στείρου προϊόντος.

- ix. Όταν ο παραγωγός λειτουργεί διαφορετικές ή παρατεταμένες βάρδιες, η Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να σχεδιαστεί ώστε να αποτυπώνει συγκεκριμένους παράγοντες αυτών των βαρδιών που εκτιμάται ότι ενέχουν κίνδυνο για την στεριότητα του προϊόντος, για παράδειγμα η μέγιστη διάρκεια που μπορεί ένας χειριστής να είναι παρών σε ένα καθαρό δωμάτιο.

- x. Προσομοίωση συνηθισμένων άσηπτων παραγωγικών παρεμβάσεων όπου η διεργασία είναι σε αδράνεια (π.χ. αλλαγές βάρδιας, επαναγέμισμα δοχείων τροφοδοσίας (dispensing vessels), εισαγωγή επιπλέον εξοπλισμού).

- xi. Διασφάλιση ότι η περιβαλλοντική παρακολούθηση πραγματοποιείται, όπως απαιτείται για την παραγωγή ρουτίνας και καθ'όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης της διεργασίας.

- xii. Όπου γίνεται παραγωγή σε καμπάνιες, όπως με τη χρήση τεχνολογιών φραγμού ή παραγωγή στείρων δραστικών ουσιών, προσοχή θα πρέπει να δίνεται στο σχεδιασμό και την πραγματοποίηση της προσομοίωσης της διεργασίας έτσι ώστε αυτή να προσομοιώνει τους κινδύνους που σχετίζονται τόσο με την αρχή όσο και με το τέλος της καμπάνιας και να αποδεικνύει ότι η διάρκεια της καμπάνιας δεν ενέχει κάποιο κίνδυνο.

xiii. Η εκτέλεση «Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας τέλους παραγωγικής διαδικασίας ή καμπάνιας» μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επιπρόσθετη διασφάλιση ή για ερευνητικούς λόγους. Παρόλα αυτά η χρήση της θα πρέπει να αιτιολογείται στην Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης και δεν θα πρέπει να υποκαθιστά την συνήθη Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS). Αν χρησιμοποιηθεί, θα πρέπει να καταδειχθεί ότι τυχόν υπόλειμμα προϊόντος δεν επιδρά αρνητικά στην ανάκτηση πιθανής μικροβιακής επιμόλυνσης.

9.37 Για στείρες δραστικές ουσίες, το μέγεθος παρτίδας θα πρέπει να είναι αρκετά μεγάλο ώστε να αντιπροσωπεύει τη συνήθη λειτουργία, να προσομοιώνει χειρισμό παρεμβάσεων στη χειρίστη περίπτωση και να καλύπτει όλες τις επιφάνειες που μπορεί να έρθουν σε επαφή με το στείρο προϊόν. Επιπρόσθετα, όλα τα υλικά προσομοίωσης (υποκατάστατα ή θρεπτικά μέσα) θα πρέπει να υπόκεινται σε μικροβιακή αξιολόγηση. Τα υλικά προσομοίωσης θα πρέπει να είναι επαρκή ώστε να ικανοποιείται η αξιολόγηση της διεργασίας που προσομοιώνεται και δεν θα πρέπει να θέτει σε κίνδυνο την ανάκτηση των μικροοργανισμών.

9.38 Η Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να πραγματοποιείται ως μέρος της αρχικής επικύρωσης αξιοπιστίας, με τουλάχιστον τρεις διαδοχικούς και ικανοποιητικούς ελέγχους προσομοίωσης που να καλύπτουν όλες τις βάρδιες εργασίας που μπορεί να χρειαστούν για την άσηπτη διεργασία, και μετά από σημαντικές τροποποιήσεις των πρακτικών λειτουργίας, των εγκαταστάσεων, των υπηρεσιών ή του εξοπλισμού που θεωρείται ότι επιδρούν στην διασφάλιση στείρότητας του προϊόντος (π.χ. τροποποίηση του συστήματος εξαερισμού HVAC, του εξοπλισμού, αλλαγές στη διαδικασία, αριθμός βαρδιών και αριθμός προσωπικού, μεγάλης διάρκειας διακοπή λειτουργίας της εγκατάστασης). Κατονικά η Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) (περιοδική επαναξιολόγηση επικύρωσης) θα πρέπει να επαναλαμβάνεται δυο φορές το χρόνο (περίπου κάθε έξι μήνες) για κάθε άσηπτη διεργασία, κάθε γραμμή πλήρωσης και κάθε βάρδια. Κάθε χειριστής θα πρέπει να συμμετέχει σε μια τουλάχιστον επιτυχή Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) ετησίως. Θα πρέπει να εξετάζεται η πραγματοποίηση της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) μετά την τελευταία παρτίδα πριν από διακοπή λειτουργίας, πριν μεγάλες περιόδους αδράνειας ή πριν την απόσυρση από τη λειτουργία ή μετεγκατάσταση μιας γραμμής.

9.39 Όπου πραγματοποιείται χειρωνακτική εργασία (π.χ. άσηπτη ανάμιξη ή πλήρωση), κάθε τύπος περιέκτη, πωματισμού περιέκτη και ομάδα εξοπλισμού θα πρέπει αρχικά να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία του με κάθε χειριστή που συμμετέχει σε τουλάχιστον τρεις διαδοχικούς επιτυχείς ελέγχους Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) και να επαναεπικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία του με μια Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) περίπου κάθε έξι μήνες για κάθε χειριστή. Το μέγεθος παρτίδας της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα προσομοιάζει αυτό που χρησιμοποιείται στη συνήθη άσηπτη παραγωγική διεργασία.

9.40 Ο αριθμός των μονάδων που επεξεργάζονται (γεμίζονται) για την Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να είναι επαρκής ώστε να προσομοιάσει αποτελεσματικά όλες τις δραστηριότητες που είναι αντιπροσωπευτικές της άσηπτης παραγωγικής διεργασίας. Αιτιολόγηση του αριθμού των μονάδων προς πλήρωση θα πρέπει να αποτυπώνεται σαφώς στην Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης. Τυπικά, κατ' ελάχιστον 5000 με 10000 μονάδες γεμίζονται. Για μικρές παρτίδες (π.χ. αυτές κάτω από 5000 μονάδες), ο αριθμός των περιεκτών για την Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ίσος με το μέγεθος της παραγωγικής παρτίδας.

9.41 Οι γεμισμένοι περιέκτες της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να ανακινούνται, να περιστρέφονται και να αναποδογυρίζονται πριν την επώαση ώστε να διασφαλίζεται η επαφή του θρεπτικού μέσου με όλες τις εσωτερικές επιφάνειες του περιέκτη. Όλες οι ακέραιες μονάδες της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να επωάζονται και να αξιολογούνται, συμπεριλαμβανομένων μονάδων με αισθητικά ελαττώματα ή αυτών που έχουν υποβληθεί σε μη καταστροφικούς in-process ελέγχους. Αν μονάδες απορρίπτονται κατά τη διαδικασία προσομοίωσης και δεν επωάζονται, αυτές θα πρέπει να είναι συγκρίσιμες με τις μονάδες που απορρίπτονται κατά τη διάρκεια μιας πλήρωσης ρουτίνας και μόνο αν οι τυποποιημένες διαδικασίες λειτουργίας της παραγωγής σαφώς ορίζουν ότι οι μονάδες θα πρέπει να απομακρύνονται κάτω από τις ίδιες συνθήκες (π.χ. τύπος παρέμβασης, θέση στη γραμμή (line location), συγκεκριμένος αριθμός μονάδων που απομακρύνθηκαν). Σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να απομακρυνθούν περισσότερες μονάδες κατά τη διάρκεια παρεμβάσεων κατά το media fill από ότι θα γινόταν κατά τη διάρκεια μιας παραγωγής. Παραδείγματα μπορεί να περιλαμβάνουν αυτές τις μονάδες που πρέπει να απορριφθούν κατά τη διάρκεια παραγωγής ρουτίνας μετά τη διεργασία συναρμολόγησης ή μετά από ένα συγκεκριμένο τύπο παρέμβασης. Για να κατανοηθεί πλήρως η διεργασία και να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι επιμόλυνσης κατά τη διάρκεια της άσηπτης συναρμολόγησης ή κατά τη διάρκεια υποχρεωτικών εκκαθαρίσεων γραμμής, αυτές οι μονάδες θα πρέπει τυπικά να επωάζονται χωριστά και δεν θα περιληφθούν απαραίτητα στα κριτήρια αποδοχής για την Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS).

9.42 Όπου οι διεργασίες περιλαμβάνουν υλικά που έρχονται σε επαφή με τις επιφάνειες επαφής του προϊόντος αλλά αυτά απομακρύνονται (π.χ. εκπλύματα του προϊόντος) το υλικό προς απόρριψη θα πρέπει να προσομοιώνεται με θρεπτικό υλικό και να επωάζεται ως μέρος της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS), εκτός αν μπορεί να αποδειχθεί σαφώς ότι αυτή η διαδικασία απόρριψης δεν θα επηρεάσει την στείρότητα του προϊόντος.

9.43 Οι γεμισμένες μονάδες της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να επωάζονται σε διαφανή περιέκτη ώστε να διασφαλίζεται η ανίχνευση οπτικά της μικροβιακής επιμόλυνσης. Όπου ο περιέκτης

του προϊόντος δεν είναι διαφανής (π.χ. καραμελόχρωμο γυαλί, αδιαφανές πλαστικό), μπορεί να αντικατασταθεί από διαφανείς περιέκτες με παρόμοια διαμόρφωση ώστε να βοηθήσουν στην ανίχνευση της επιμόλυνσης. Όταν δεν μπορεί να αντικατασταθεί από διαφανείς περιέκτες με παρόμοια διαμόρφωση, μια κατάλληλη μέθοδος για την ανίχνευση της μικροβιακής επιμόλυνσης θα πρέπει να αναπτυχθεί και να επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία της. Μικροοργανισμοί που απομονώνονται από τις επιμολυσμένες μονάδες θα πρέπει να ταυτοποιούνται σε επίπεδο είδους, όπου αυτό είναι εφικτό, ώστε να συνεισφέρουν στον καθορισμό της πιθανής πηγής επιμόλυνσης.

9.44 Οι γεμισμένες μονάδες της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να επωάζονται χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή ανάκτηση της πιθανής επιμόλυνσης. Η επιλογή των συνθηκών και η διάρκεια επώασης θα πρέπει να αιτιολογείται επιστημονικά και να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία της ώστε να παρέχει κατάλληλο επίπεδο ευαισθησίας της ανίχνευσης της μικροβιακής επιμόλυνσης.

9.45 Μετά την ολοκλήρωση της επώασης:

i. Οι γεμισμένες μονάδες της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να ελέγχονται από προσωπικό που έχει κατάλληλα εκπαιδευτεί και αξιολογηθεί για την ανίχνευση της μικροβιακής επιμόλυνσης. Ο οπτικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται κάτω από συνθήκες που διευκολύνουν την ανίχνευση κάθε μικροβιακής επιμόλυνσης.

ii. Δείγματα των γεμισμένων μονάδων θα πρέπει να υποβάλλονται σε θετικό έλεγχο με εμβολιασμό με κατάλληλο εύρος μικροοργανισμών αναφοράς και με κατάλληλα αντιπροσωπευτικά τοπικά απομονωθέντα στελέχη.

9.46 Ο στόχος θα πρέπει να είναι μηδενική ανάπτυξη. Κάθε επιμολυσμένη μονάδα θα πρέπει να οδηγεί σε αποτυχία της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) και οι παρακάτω ενέργειες θα πρέπει να γίνονται:

i. Μια διερεύνηση ώστε να προσδιορίζεται η πιο πιθανή πηγή της αιτίας/των αιτιών (root cause).

ii. Προσδιορισμός και εφαρμογή των κατάλληλων διορθωτικών ενεργειών.

iii. Ένας επαρκής αριθμός επιτυχημένων, διαδοχικά επαναλαμβανόμενων Προσομοιώσεων της Άσηπτης Διεργασίας (APS) (συνήθως κατ' ελάχιστο 3) θα πρέπει να πραγματοποιείται ώστε να καταδεικνύεται ότι η διεργασία έχει επανέλθει σε κατάσταση ελέγχου.

iv. Άμεση ανασκόπηση όλων των κατάλληλων αρχείων που σχετίζονται με την άσηπτη παραγωγή από την τελευταία επιτυχή Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS).

α. Το αποτέλεσμα της ανασκόπησης θα πρέπει να περιλαμβάνει μια αξιολόγηση κινδύνου πιθανών παραβιάσεων στειρότητας σε παρτίδες που παράχθηκαν από την τελευταία επιτυχή Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS).

β. Όλες οι άλλες παρτίδες που δεν έχουν απελευθερωθεί στην αγορά θα πρέπει να συμπεριληφθούν στο πλαίσιο της διερεύνησης. Κάθε απόφαση σχετικά με την

κατάσταση αποδέσμευσής τους θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν το αποτέλεσμα της διερεύνησης.

v. Όλα τα προϊόντα που έχουν παραχθεί σε μια γραμμή μετά από μια αποτυχημένη προσομοίωση διεργασίας θα πρέπει να θέτονται σε κατάσταση καραντίνας μέχρι να επέλθει επιτυχής επίλυση της αποτυχίας της προσομοίωσης της διεργασίας.

vi. Όπου η διερεύνηση της πηγής της αιτίας καταδεικνύει ότι η αποτυχία οφείλεται σε δραστηριότητα του χειριστή, ενέργειες για να περιοριστούν οι δραστηριότητες του χειριστή θα πρέπει να λαμβάνονται, μέχρι να επανεκπαιδευτεί και επαναξιολογηθεί.

vii. Η παραγωγή θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο μετά την ολοκλήρωση επιτυχούς επανεπικύρωσης ως προς την αξιοπιστία.

9.47 Όλες οι εκτελέσεις Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να τεκμηριώνονται πλήρως και να περιέχουν απολογισμό των μονάδων που επεξεργάστηκαν (π.χ. μονάδες που γεμίστηκαν, επωάστηκαν και δεν επωάστηκαν). Αιτιολόγηση για γεμισμένες μονάδες που δεν επωάστηκαν θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση. Όλες οι παρεμβάσεις που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να καταγράφονται, συμπεριλαμβανομένων και των χρόνων έναρξης και λήξης κάθε παρέμβασης και του προσώπου που εμπλέκεται. Όλα τα δεδομένα της μικροβιακής επιμόλυνσης καθώς και άλλα δεδομένα από ελέγχους θα πρέπει να καταγράφονται στο δελτίο παρτίδας της Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS).

9.48 Μια εκτέλεση Προσομοίωσης της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να ακυρώνεται μόνο κάτω από συνθήκες που περιγράφονται σε γραπτές διαδικασίες και απαιτούν εμπορικές παρτίδες να χειρίζονται με τον ίδιο τρόπο. Μια διερεύνηση θα πρέπει να τεκμηριώνεται σε τέτοιες περιπτώσεις.

9.49 Μια άσηπτη διεργασία θα πρέπει να υπόκειται σε επανάληψη της αρχικής επικύρωσης ως προς την αξιοπιστία της όταν:

i. Η συγκεκριμένη άσηπτη διεργασία δεν έχει εφαρμοστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα.

ii. Υπάρχει μια αλλαγή στη διεργασία, στον εξοπλισμό, στις διαδικασίες ή στο περιβάλλον που έχει τη δυναμική να επηρεάσει την άσηπτη διεργασία ή μια προσθήκη περιεκτών νέου προϊόντος ή συνδυασμούς περιεκτικών.

10 Ποιοτικός Έλεγχος (QC)

10.1 Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο προσωπικό με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία στη μικροβιολογία, στη διασφάλιση στειρότητας και με γνώση των διεργασιών ώστε να υποστηρίξει το σχεδιασμό των παραγωγικών δραστηριοτήτων, του καθεστώτος περιβαλλοντικής παρακολούθησης και κάθε διερεύνησης που αξιολογεί την επίδραση μικροβιολογικά σχετιζόμενων γεγονότων με την ασφάλεια του στείρου προϊόντος.

10.2 Προδιαγραφές των πρώτων υλών, συστατικών και προϊόντων θα πρέπει να περιλαμβάνουν απαιτήσεις για μικροβιολογικά και σωματιδιακά όρια και όρια ενδοτοξινών/πυρετογόνων όταν η ανάγκη για αυτό υπαγορεύει

ται από την παρακολούθηση ή/και από την Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης.

10.3 Ο προσδιορισμός μικροβιακού φορτίου (bioburden) θα πρέπει να πραγματοποιείται τόσο σε κάθε παρτίδα που παράγεται άσηπτα όσο και σε κάθε παρτίδα προϊόντων που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη και τα αποτελέσματα θα αποτελούν μέρος της τελικής ανασκόπησης της παρτίδας. Θα πρέπει να υπάρχουν καθορισμένα όρια για μικροβιακό φορτίο αμέσως πριν το τελικό φίλτρο αποστείρωσης ή πριν την αποστείρωση στον τελικό περιέκτη, τα οποία θα σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου που χρησιμοποιείται. Τα δείγματα θα πρέπει να λαμβάνονται ώστε να είναι αντιπροσωπευτικά του σεναρίου χειρίστης περίπτωσης (π.χ. στο τέλος του χρόνου αναμονής). Όπου εφαρμόζονται παράμετροι αποστείρωσης overkill για προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη, το μικροβιακό φορτίο θα πρέπει να παρακολουθείται σε κατάλληλα προγραμματισμένα διαστήματα.

10.4 Για τα προϊόντα που έχουν εγκριθεί για παραμετρική απελευθέρωση, θα πρέπει να αναπτυχθεί ένα υποστηρικτικό πρόγραμμα παρακολούθησης του μικροβιακού φορτίου προ της αποστείρωσης για το γεμισμένο προϊόν πριν την έναρξη του κύκλου αποστείρωσης και ο προσδιορισμός του μικροβιακού φορτίου θα πρέπει να πραγματοποιείται για κάθε παρτίδα. Τα σημεία δειγματοληψίας των γεμισμένων μονάδων πριν την αποστείρωση θα πρέπει να βασίζονται σε ένα σενάριο χειρίστης περίπτωσης και να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας. Οι οργανισμοί που θα βρεθούν κατά τη διάρκεια του ελέγχου για μικροβιακό φορτίο θα πρέπει να ταυτοποιούνται και να καθορίζεται η επίδρασή τους στην αποτελεσματικότητα της διαδικασίας αποστείρωσης. Όπου έχει εφαρμογή, το επίπεδο ενδοτοξινών/πυρετογόνων θα πρέπει να παρακολουθείται.

10.5 Ο έλεγχος στειρότητας που γίνεται στο τελικό προϊόν θα πρέπει να θεωρείται ως το τελευταίο μιας σειράς κρίσιμων μέτρων ελέγχου, τα οποία διασφαλίζουν τη στειρότητα. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να διασφαλίσει τη στειρότητα ενός προϊόντος που δεν καλύπτει τις παραμέτρους σχεδιασμού, διαδικασίας ή επικύρωσης αξιοπιστίας. Ο έλεγχος στειρότητας θα πρέπει να επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία του για το προϊόν που αφορά.

10.6 Ο έλεγχος στειρότητας θα πρέπει να γίνεται κάτω από άσηπτες συνθήκες. Τα δείγματα που λαμβάνονται για τον έλεγχο στειρότητας θα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά ολόκληρης της παρτίδας αλλά θα πρέπει ιδιαίτερα να περιλαμβάνουν δείγματα που λαμβάνονται από μέρη της παρτίδας που θεωρείται ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιμόλυνσης, για παράδειγμα:

i. Για προϊόντα που γεμίζονται υπό άσηπτες συνθήκες, δείγματα θα πρέπει να περιλαμβάνουν περιέκτες που γεμίστηκαν στην αρχή και στο τέλος της παρτίδας. Επιπλέον δείγματα, π.χ. που λαμβάνονται μετά από κρίσιμες παρεμβάσεις, θα πρέπει να εξετάζονται με βάση τον κίνδυνο.

ii. Για προϊόντα που έχουν αποστειρωθεί με θερμότητα στους τελικούς περιέκτες τους, τα δείγματα που

λαμβάνονται θα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά των θέσεων χειρίστης περίπτωσης (π.χ. από το πιθανά ψυχρότερο σημείο ή το σημείο που θερμαίνεται πιο αργά για κάθε φορτίο).

iii. Για προϊόντα που έχουν λυοφιλοποιηθεί, δείγματα λαμβάνονται από διαφορετικά φορτία λυοφυλοποίησης.

Σημείωση: Όπου η παραγωγική διεργασία καταλήγει σε υπο-παρτίδες (π.χ. για τα προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη) τότε θα λαμβάνονται δείγματα για τον έλεγχο στειρότητας από κάθε υπο-παρτίδα και ο έλεγχος θα πραγματοποιείται για κάθε υπο-παρτίδα. Επίσης θα πρέπει να εξετάζεται η πραγματοποίηση χωριστών δοκιμών και για υπόλοιπους ελέγχους του τελικού προϊόντος.

10.7 Για μερικά προϊόντα μπορεί να μην είναι δυνατή η λήψη των αποτελεσμάτων του ελέγχου στειρότητας πριν την αποδέσμευση επειδή ο χρόνος ζωής του προϊόντος είναι πολύ σύντομος για να επιτρέψει ολοκλήρωση του ελέγχου στειρότητας. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να αξιολογούνται και να τεκμηριώνονται επιπλέον παράμετροι του σχεδιασμού της διεργασίας και επιπρόσθετη παρακολούθηση και/ή εναλλακτικές μέθοδοι ελέγχου, που απαιτούνται ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι που έχουν εντοπιστεί.

10.8 Κάθε διεργασία (π.χ. ατμοποιημένο υπεροξείδιο του υδρογόνου, υπεριώδης ακτινοβολία) που χρησιμοποιείται για να απομακρυνθεί η επιμόλυνση από τις εξωτερικές επιφάνειες των δειγμάτων στειρότητας πριν τον έλεγχο δεν θα πρέπει να επιδρά αρνητικά στην ευαισθησία της μεθόδου ελέγχου ή στην αξιοπιστία του δείγματος.

10.9 Τα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του προϊόντος θα πρέπει να ελέγχονται από τον ποιοτικό έλεγχο σύμφωνα με τη σχετική Φαρμακοποιία πριν τη χρήση. Τα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιούνται για την περιβαλλοντική παρακολούθηση και την Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (APS) θα πρέπει να ελέγχονται για την ικανότητα ανάπτυξης (growth promotion) πριν τη χρήση, χρησιμοποιώντας μια επισημονικά αιτιολογημένη και καθορισμένη ομάδα μικροοργανισμών αναφοράς και συμπεριλαμβανομένων κατάλληλα αντιπροσωπευτικών τοπικά απομονωθέντων στελεχών. Ο ποιοτικός έλεγχος των θεραπευτικών μέσων θα πρέπει κανονικά να διενεργείται από τον τελικό χρήστη. Σε περίπτωση που βασίζεται σε ελέγχους από εξωτερικό συνεργάτη ή σε έλεγχο από τον προμηθευτή, αυτό θα πρέπει να αιτιολογείται και στην περίπτωση αυτή οι συνθήκες μεταφοράς και αποστολής θα πρέπει να εξετάζονται διεξοδικά.

10.10 Τα δεδομένα περιβαλλοντικής παρακολούθησης και τα δεδομένα τάσεων που έχουν ληφθεί για διαβαθμισμένες περιοχές θα πρέπει να ανασκοπούνται ως μέρος της πιστοποίησης/αποδέσμευσης της παρτίδας προϊόντος. Μια γραπτή διαδικασία θα πρέπει να είναι διαθέσιμη που να περιγράφει τις ενέργειες που θα πρέπει να ληφθούν όταν δεδομένα από την περιβαλλοντική παρακολούθηση βρεθούν εκτός τάσης ή υπερβαίνουν τα καθορισμένα όρια. Για προϊόντα με σύντομο χρόνο ζωής, τα περιβαλλοντικά δεδομένα για τον χρόνο της

παραγωγής μπορεί να μην είναι διαθέσιμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η συμμόρφωση θα πρέπει να περιλαμβάνει ανασκόπηση των πιο πρόσφατων διαθέσιμων δεδομένων. Οι παραγωγοί τέτοιων προϊόντων θα πρέπει να εξετάζουν τη χρήση ταχέων/εναλλακτικών μεθόδων.

10.11 Όπου ταχείς και αυτοματοποιημένες μικροβιακές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για σκοπούς που γενικά αφορούν την παραγωγή, αυτές οι μέθοδοι θα πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία τους για το προϊόν/τα προϊόντα ή τις διεργασίες που αφορούν.

ΓΛΩΣΣΑΡΙ

Αεροφράκτης (Airlock): Ένας κλειστός χώρος με αλληλοσυνδεόμενες θύρες, κατασκευασμένος για να διατηρεί τον έλεγχο της πίεσης του αέρα μεταξύ γειτονικών δωματίων (γενικά με διαφορετικά πρότυπα καθαρότητας αέρα). Σκοπός του αεροφράκτη είναι να αποκλείει την είσοδο σωματιδίων και την επιμόλυνση από μικροοργανισμούς από μία λιγότερο ελεγχόμενη περιοχή.

Όριο αντίδρασης (Action limit): Μία καθορισμένη τιμή μέτρησης (π.χ. μικροβιακού φορτίου ή όρια σωματιδίων στον αέρα), σε περίπτωση υπέρβασης της οποίας, θα πρέπει να ενεργοποιείται κατάλληλη διερεύνηση και διορθωτικές ενέργειες βάσει της διερεύνησης.

Όριο συναγερμού (Alert level): Μία καθορισμένη τιμή μέτρησης (π.χ. μικροβιακού φορτίου ή όρια σωματιδίων στον αέρα), η οποία προειδοποιεί εγκαίρως για πιθανή τάση από τις κανονικές συνθήκες λειτουργίας και την επικυρωμένη κατάσταση αξιοπιστίας, που δεν αιτιολογεί κατ' ανάγκη τη λήψη διορθωτικών ενεργειών αλλά ενεργοποιεί κατάλληλο λεπτομερή έλεγχο και παρακολούθηση ώστε να αντιμετωπιστεί το πιθανό πρόβλημα. Τα όρια συναγερμού καθορίζονται βάσει δεδομένων τάσεων ρουτίνας και ελέγχου καταλληλότητας και ανασκοπούνται περιοδικά. Το όριο συναγερμού μπορεί να βασίζεται σε έναν αριθμό παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένων δυσμενών τάσεων, μεμονωμένων αποκλίσεων πάνω από ένα καθορισμένο όριο, και επαναλαμβανόμενων γεγονότων.

Άσηπτη προετοιμασία/επεξεργασία (Aseptic preparation/processing): Ο χειρισμός των στείρων προϊόντων, περιεκτών και/ή συσκευών, εντός ενός ελεγχόμενου περιβάλλοντος, στο οποίο η παροχή αέρα, τα υλικά και το προσωπικό ρυθμίζονται, ώστε να αποτραπεί η μικροβιακή επιμόλυνση, οι ενδοτοξίνες/τα πυρετογόνα καθώς και η σωματιδιακή επιμόλυνση.

Προσομοίωση της Άσηπτης Διεργασίας (Aseptic Process Simulation (APS)): Μια προσομοίωση ολόκληρης της άσηπτης παραγωγικής διεργασίας, προκειμένου να επαληθευτεί η ικανότητα της διεργασίας να διασφαλίσει τη στειρότητα του προϊόντος. Περιλαμβάνει όλες τις άσηπτες εργασίες που συνδέονται με τη συνήθη παραγωγή, π.χ. συναρμολόγηση εξοπλισμού, μορφοποίηση, πλήρωση, λυοφιλοποίηση και διεργασίες σφράγισης, όπως απαιτείται.

Άσηψια (Asepsis): Μια κατάσταση ελέγχου που επιτυγχάνεται με τη χρήση άσηπτης περιοχής εργασίας και εκτέλεσης δραστηριοτήτων κατά τρόπο ο οποίος αποκλείει μικροβιακή επιμόλυνση του εκτεθειμένου στείρου προϊόντος.

Δοκιμή κατακράτησης βακτηρίων (Bacterial retention testing): Αυτή η δοκιμή εκτελείται για να επιβεβαιώσει με αξιοπιστία ότι ένα φίλτρο μπορεί να απομακρύνει τα βακτήρια από ένα αέριο ή ένα υγρό. Η δοκιμή εκτελείται συνήθως με τη χρήση ενός πρότυπου οργανισμού, όπως του *Brevundimonas diminuta* σε ελάχιστη συγκέντρωση 107 Colony Forming Units/cm².

Φραγμός (Barrier): Ένα φυσικό χώρισμα που παρέχει προστασία της περιοχής άσηπτης επεξεργασίας (συνήθως βαθμίδας Α), διαχωρίζοντάς την από τον περιβάλλοντα χώρο. Τέτοια συστήματα χρησιμοποιούν συχνά εν μέρει ή πλήρως τις Τεχνολογίες Φραγμού (Barrier Technologies) γνωστές ως RABS ή συστήματα απομόνωσης.

Μικροβιακό φορτίο (Bioburden): Ο συνολικός αριθμός μικροοργανισμών που σχετίζονται με συγκεκριμένο στοιχείο, όπως προσωπικό, περιβάλλοντα παραγωγής (αέρας και επιφάνειες), εξοπλισμό, συσκευασία των προϊόντων, πρώτες ύλες (συμπεριλαμβανομένου και του νερού), υλικά κατά την παραγωγική διεργασία (in-process) ή τελικά προϊόντα.

Απομάκρυνση βιοεπιμολυντών (Bio-decontamination): Μια διεργασία που εξαλείφει το βιώσιμο μικροβιακό φορτίο μέσω της χρήσης σποριοκτόνων χημικών μέσων.

Βιολογικοί Δείκτες (Biological Indicators (BI)): Πληθυσμός μικροοργανισμών που έχει εμβολιαστεί σε κατάλληλο μέσο (π.χ. διάλυμα, περιέκτη ή πώμα) και έχει τοποθετηθεί εντός ενός αποστειρωτή ή φορτίου ή σε θέσεις του δωματίου, ώστε να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του κύκλου αποστείρωσης ή απολύμανσης μιας φυσικής ή χημικής διεργασίας. Ο μικροοργανισμός πρόκλησης επιλέγεται και επικυρώνεται η αξιοπιστία του, με βάση την αντοχή του στη δεδομένη διεργασία. Η τιμή της παραμέτρου «D-value», το μικροβιολογικό φορτίο και η καθαρότητα καθορίζουν την ποιότητα του BI.

Τεχνολογία Εμφύσησης - Πλήρωσης - Σφράγισης (Blow Fill Seal (BFS)): Τεχνολογία κατά την οποία οι περιέκτες διαμορφώνονται από θερμοπλαστικούς κόκκους, γεμίζονται με προϊόν και στη συνέχεια σφραγίζονται σε μια συνεχή, ολοκληρωμένη, αυτοματοποιημένη λειτουργία. Οι δύο πιο συνηθισμένοι τύποι μηχανών BFS είναι ο τύπος Shuttle (με Parison cut) και ο τύπος Rotary (Closed Parison).

Παραγωγή σε καμπάνια (Campaign manufacture): Η παραγωγή μιας σειράς παρτίδων ίδιου προϊόντος, διαδοχικά και εντός συγκεκριμένης χρονικής περιόδου, υπό αυστηρή τήρηση των καθιερωμένων και επικυρωμένων ως προς την αξιοπιστία τους, μέτρων ελέγχου.

Διαβαθμισμένη περιοχή (Classified area): Μια περιοχή που περιλαμβάνει έναν αριθμό καθαρών δωματίων (βλ. ορισμό καθαρού δωματίου (cleanroom)).

Καθαρισμός (Cleaning): Η διεργασία απομάκρυνσης επιμόλυνσης, π.χ. υπολείμματα προϊόντος ή απολυμαντικού.

Καθαρή περιοχή (Clean area): Μια περιοχή με καθορισμένο σωματιδιακό και μικροβιακό επίπεδο καθαρότητας, συνήθως αποτελούμενη από έναν αριθμό ενωμένων καθαρών δωματίων.

Καθαρό δωμάτιο (Cleanroom): Ένα δωμάτιο σχεδιασμένο, συντηρημένο και ελεγχόμενο έτσι ώστε να εμποδίζει τη σωματιδιακή ή μικροβιακή επιμόλυνση των φαρμακευτικών προϊόντων. Ένα τέτοιο δωμάτιο είναι καθορισμένο και αναπαραγώγιμο πληροί ένα κατάλληλο επίπεδο καθαρότητας αέρα.

Ταξινόμηση καθαρού δωματίου (Cleanroom classification): Μέθοδος αξιολόγησης του επιπέδου καθαρότητας του αέρα, έναντι των προδιαγραφών για καθαρό δωμάτιο ή του εξοπλισμού καθαρού αέρα, μετρώντας την ολική συγκέντρωση σωματιδίων.

Έλεγχος καταλληλότητας καθαρού δωματίου (Cleanroom qualification): Μέθοδος αξιολόγησης του επιπέδου συμμόρφωσης ενός διαβαθμισμένου καθαρού δωματίου ή εξοπλισμού καθαρού αέρα προς την προβλεπόμενη χρήση του.

Κλειστό σύστημα (Closed system): Σύστημα στο οποίο το προϊόν δεν εκτίθεται στο περιβάλλον. Για παράδειγμα, αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση περιεκτών χύμα (bulk) προϊόντος (όπως δεξαμενές ή σακούλες) που συνδέονται μεταξύ τους με σωλήνες ή σύστημα σωληνώσεων, και που όταν χρησιμοποιείται για στείρα προϊόντα, όλο το σύστημα αποστειρώνεται μετά την πραγματοποίηση των συνδέσεων. Παραδείγματα αυτών, μπορεί να είναι (χωρίς να περιορίζονται σε αυτά) επαναχρησιμοποιούμενα συστήματα σε μεγάλη κλίμακα, όπως αυτά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή των δραστικών ουσιών, ή συστήματα σακουλών μίας χρήσης και πολλαπλών συστημάτων, όπως αυτά που παρατηρούνται στην παρασκευή βιολογικών προϊόντων. Τα κλειστά συστήματα δεν ανοίγονται μέχρι την ολοκλήρωση μιας λειτουργίας. Η χρήση του όρου «κλειστά συστήματα» στο παρόν Παράρτημα δεν αναφέρεται σε συστήματα, όπως RABS ή συστήματα απομόνωσης.

Μονάδα σχηματισμού αποικιών (Colony Forming Unit (CFU)): Μικροβιολογικός όρος που περιγράφει μια μονή ανιχνεύσιμη αποικία που προέρχεται από έναν ή περισσότερους μικροοργανισμούς. Οι μονάδες σχηματισμού αποικιών εκφράζονται συνήθως ως CFU ανά ml για τα υγρά δείγματα, CFU ανά m³ για δείγματα αέρα και CFU ανά δείγμα για δείγματα που λαμβάνονται από στερεό μέσο, όπως πλάκες καθίζησης ή επαφής.

Επιμόλυνση (Contamination): Η ανεπιθύμητη εισαγωγή προσμίξεων μικροβιακής φύσης (ποσότητα και τύπος μικροοργανισμών, πυρετογόνων) ή ξένων σωματιδίων, μέσα ή πάνω σε μια πρώτη ύλη, ενδιάμεσο προϊόν, δραστική ουσία ή σε φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια της παραγωγής, της δειγματοληψίας, της συσκευασίας ή ανασυσκευασίας, της αποθήκευσης ή της μεταφοράς με την πιθανότητα να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα του προϊόντος.

Στρατηγική Ελέγχου Επιμόλυνσης (Contamination Control Strategy (CCS)): Ένα προγραμματισμένο σύνολο ελέγχων για μικροοργανισμούς, ενδοτοξίνες/πυρετογόνα και σωματίδια, που προέρχονται από την τρέχουσα κατανόηση του προϊόντος και της διεργασίας, που διασφαλίζει την απόδοση της διεργασίας και την ποιότητα του προϊόντος. Οι έλεγχοι μπορεί να περιλαμβάνουν παραμέτρους και χαρακτηριστικά σχετικά με τις δραστικές ουσίες, τα έκδοχα και τα υλικά του φαρμακευτικού

προϊόντος και τα εξαρτήματα, τις συνθήκες λειτουργίας της εγκατάστασης και του εξοπλισμού, ελέγχους κατά τη διεργασία, τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος, καθώς και τις σχετικές μεθόδους και τη συχνότητα παρακολούθησης και ελέγχου.

Διορθωτική παρέμβαση (Corrective intervention): Μια παρέμβαση που πραγματοποιείται για να διορθώσει ή να ρυθμίσει την άσηπτη διεργασία κατά την εκτέλεσή της. Αυτές μπορεί να μην πραγματοποιούνται με καθορισμένη συχνότητα στη ρουτίνα της άσηπτης διεργασίας. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τον καθαρισμό μπλοκαρισμένων στοιχείων, το σταμάτημα διαρροών, τη ρύθμιση αισθητήρων και την αντικατάσταση εξαρτημάτων του εξοπλισμού.

Κρίσιμες επιφάνειες (Critical surfaces): Επιφάνειες που μπορεί να έρθουν σε άμεση επαφή, ή να επηρεάσουν άμεσα, ένα στείρο προϊόν ή τους περιέκτες του ή τα πώματα. Οι κρίσιμες επιφάνειες αποστειρώνονται πριν την έναρξη της παραγωγικής διαδικασίας και η στειρότητα διατηρείται καθ'όλη τη διάρκεια της επεξεργασίας.

Κρίσιμη ζώνη (Critical zone): Η θέση, εντός της περιοχής άσηπτης επεξεργασίας, όπου το προϊόν και οι κρίσιμες επιφάνειες εκτίθενται στο περιβάλλον.

Κρίσιμη παρέμβαση (Critical intervention) - Μια παρέμβαση (διορθωτική ή εγγενής) εντός της κρίσιμης ζώνης.

Τιμή D (D-value): Η τιμή μιας παραμέτρου αποστείρωσης (διάρκεια ή απορροφούμενη δόση) που απαιτείται για τη μείωση του αριθμού των ζώντων οργανισμών στο 10 τοις εκατό του αρχικού αριθμού.

Νεκρό σημείο (Dead leg): Μήκος σωλήνα χωρίς κυκλοφορία (όπου το υγρό μπορεί να παραμείνει στατικό) που είναι μεγαλύτερο από 3 φορές την εσωτερική διάμετρο του σωλήνα.

Παροπλισμός (Decommission): Όταν μια διεργασία, ένας εξοπλισμός ή ένα καθαρό δωμάτιο είναι κλειστά και δεν θα χρησιμοποιηθούν ξανά.

Απομάκρυνση επιμόλυνσης (Decontamination): Η συνολική διεργασία απομάκρυνσης ή μείωσης οποιωνδήποτε επιμολυντών (χημικών, αποβλήτων, υπολειμμάτων ή μικροοργανισμών) από μια περιοχή, αντικείμενο ή άτομο. Η μέθοδος απομάκρυνσης επιμόλυνσης που χρησιμοποιείται (π.χ. καθαρισμός, απολύμανση, αποστείρωση) θα πρέπει να επιλέγεται και να επικυρώνεται ως προς την αξιοπιστία της ώστε να επιτυγχάνεται ένα επίπεδο καθαριότητας κατάλληλο για την προβλεπόμενη χρήση του αντικειμένου, από το οποίο έχει απομακρυνθεί η επιμόλυνση. Βλέπε επίσης Απομάκρυνση βιοεπιμολυντών (Bio-decontamination).

Αποπυρετογόνωση (Depyrogenation): Μια διεργασία σχεδιασμένη για την αφαίρεση ή την αδρανοποίηση πυρετογόνου υλικού (π.χ. ενδοτοξίνη) σε μια καθορισμένη ελάχιστη ποσότητα.

Απολύμανση (Disinfection) - Η διεργασία με την οποία επιτυγχάνεται η μείωση του αριθμού των μικροοργανισμών με τη μη αναστρέψιμη δράση ενός προϊόντος στη δομή ή το μεταβολισμό τους, σε επίπεδο που θεωρείται κατάλληλο για έναν καθορισμένο σκοπό.

Ενδοτοξίνη (Endotoxin): Ένα πυρετογόνο προϊόν (για παράδειγμα λιποπολυσακχαρίτης) που υπάρχει στο

αρνητικό κατά Gram βακτηριακό κυτταρικό τοίχωμα. Η ενδοτοξίνη μπορεί να οδηγήσει σε αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ενέσεις, οι οποίες κυμαίνονται από πυρετό έως θάνατο.

Χρόνος Εξισορρόπησης (Equilibration time): Η περίοδος που μεσολαβεί μεταξύ της επίτευξης της θερμοκρασίας αποστείρωσης στο σημείο αναφοράς μέτρησης και της επίτευξης της θερμοκρασίας αποστείρωσης σε όλα τα σημεία εντός του φορτίου.

Εκχυλίσιμες ουσίες (Extractables): Χημικές οντότητες που μεταναστεύουν από την επιφάνεια του εξοπλισμού της διεργασίας, που εκτίθενται σε κατάλληλο διαλύτη σε ακραίες συνθήκες, στο υπό επεξεργασία προϊόν ή υλικό.

Πρώτος Αέρας (First Air): Αναφέρεται σε φιλτραρισμένο αέρα που δεν έχει διακοπεί πριν έρθει σε επαφή με εκτεθειμένο προϊόν και επιφάνειες επαφής προϊόντος που θα μπορούσαν να μολύνουν τον αέρα πριν φτάσει στην κρίσιμη ζώνη.

Έλεγχος Ακεραιότητας Φίλτρου (Filter Integrity test): Έλεγχος για την επιβεβαίωση ότι ένα φίλτρο (προϊόντος, αερίου ή φίλτρο HVAC) διατηρεί τις ιδιότητες του να συγκρατεί και δεν έχει υποστεί ζημιά κατά το χειρισμό, την εγκατάσταση ή την επεξεργασία.

Διαμόρφωση- Πλήρωση - Σφράγιση (Form-Fill- Seal (FFS)) - Μια αυτοματοποιημένη διεργασία πλήρωσης, που χρησιμοποιείται συνήθως για προϊόντα που αποστειρώνονται στον τελικό περιέκτη, η οποία κατασκευάζει τον πρωτογενή περιέκτη από ένα συνεχές επίπεδο ρολό φιλμ συσκευασίας ενώ ταυτόχρονα γεμίζει το διαμορφωμένο περιέκτη με προϊόν και σφραγίζει τους γεμισμένους περιέκτες με σε μια συνεχή διεργασία. Οι διαδικασίες FFS μπορούν να χρησιμοποιούν ένα ενιαίο σύστημα ιστού (όπου ένα επίπεδο ρολό φιλμ τυλίγεται γύρω από τον εαυτό του για να σχηματίσει μια κοιλότητα) ή ένα σύστημα διπλού ιστού (όπου δύο επίπεδα ρολά φιλμ ενώνονται για να σχηματίσουν μια κοιλότητα), συχνά με βοήθεια καλουπιών κενού ή πεπιεσμένων αερίων. Η διαμορφωμένη κοιλότητα γεμίζεται, σφραγίζεται και κόβεται σε τμήματα. Τα φιλμ τυπικά αποτελούνται από πολυμερές υλικό, φύλλο με επικάλυψη πολυμερούς ή άλλο κατάλληλο υλικό.

Αξιολόγηση Ικανότητας Ένδυσης (Gowning qualification): Ένα πρόγραμμα που καθιερώνει, τόσο αρχικά όσο και σε περιοδική βάση, την ικανότητα ενός ατόμου να φορέσει ολόκληρη την ενδυμασία.

Παροχή αέρα βαθμίδας Α (Grade A air supply): Αέρας που διέρχεται από ένα φίλτρο που χαρακτηρίζεται ως ικανό να παράγει αέρα βαθμίδας Α ως προς το συνολικό αριθμό σωματιδίων, αλλά όπου δεν απαιτείται συνεχής σωματιδιακή παρακολούθηση ή επίτευξη των ορίων παρακολούθησης ζώντων σωματιδίων της βαθμίδας Α. Χρησιμοποιείται ειδικά για την προστασία των πλήρως πωματισμένων φιαλιδίων, όπου δεν έχει ακόμη τοποθετηθεί το κυάθιο.

Φίλτρο HEPA (HEPA filter): Φίλτρο σωματιδίων αέρα υψηλής απόδοσης που καθορίζεται σύμφωνα με σχετικό διεθνές πρότυπο.

Εγγενείς παρεμβάσεις (Inherent interventions): Μια παρέμβαση που αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της

άσηπτης διεργασίας και απαιτείται είτε για την έναρξη λειτουργίας, τη λειτουργία ρουτίνας και/ή την παρακολούθηση (π.χ. άσηπτη συναρμολόγηση, ανεφοδιασμός με περιέκτη, περιβαλλοντική δειγματοληψία). Εγγενείς παρεμβάσεις απαιτούνται βάσει διαδικασίας ή οδηγία εργασίας για την εκτέλεση της άσηπτης διεργασίας.

Ενσωματωμένη συσκευή στείρας σύνδεσης (Intrinsic sterile connection device): Μια συσκευή που μειώνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης κατά τη διεργασία της σύνδεσης. Αυτά μπορεί να είναι μηχανική σφράγιση ή σύντηξη.

Ισοκινητική κεφαλή δειγματοληψίας (Isokinetic sampling head): Μια κεφαλή δειγματοληψίας σχεδιασμένη για να διαταράσσει όσο το δυνατόν λιγότερο τον αέρα έτσι ώστε τα ίδια σωματίδια να εισέρχονται στο ακροφύσιο, όπως θα είχαν περάσει την περιοχή εάν το ακροφύσιο δεν ήταν εκεί (δηλαδή η κατάσταση δειγματοληψίας κατά την οποία η μέση ταχύτητα του αέρα που εισέρχεται στην είσοδο του σωλήνα δειγματοληψίας είναι σχεδόν η ίδια ($\pm 20\%$) με τη μέση ταχύτητα της ροής αέρα σε εκείνη τη θέση).

Σύστημα Απομόνωσης (Isolator): Ένα έγκλειστο μέρος ικανό να υποβληθεί σε αναπαραγώγιμη εσωτερική απομάκρυνση βιοεπιμολυντών, με εσωτερική ζώνη εργασίας που πληροί συνθήκες βαθμίδας Α, το οποίο παρέχει αδιάσπαστη, συνεχή απομόνωση του εσωτερικού του από το εξωτερικό περιβάλλον (π.χ. περιβάλλον αέρα του καθαρού δωματίου και προσωπικού). Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι συστημάτων απομόνωσης:

i. Κλειστά συστήματα απομόνωσης, τα οποία αποκλείουν την εξωτερική επιμόλυνση του εσωτερικού του συστήματος απομόνωσης με την πραγματοποίηση μεταφοράς υλικού μέσω άσηπτης σύνδεσης με βοηθητικό εξοπλισμό, αντί της χρήσης ανοιγμάτων στο περιβάλλοντα χώρο. Τα κλειστά συστήματα παραμένουν σφραγισμένα καθόλη τη διάρκεια των εργασιών.

ii. Ανοικτά συστήματα απομόνωσης, τα οποία είναι σχεδιασμένα έτσι ώστε να επιτρέπουν τη συνεχή ή ημι-συνεχή είσοδο και/ή έξοδο υλικών κατά τη διάρκεια των εργασιών μέσω ενός ή περισσότερων ανοιγμάτων. Τα ανοίγματα κατασκευάζονται (π.χ. με τη χρήση συνεχούς υπερπίεσης) ώστε να αποκλείεται η είσοδος εξωτερικού επιμολυντή στο σύστημα απομόνωσης.

Μεταναστευόμενες ουσίες (Leachables): Χημικές οντότητες που μεταναστεύουν μέσα στα προϊόντα από την επιφάνεια επαφής του προϊόντος με τον εξοπλισμό της διεργασίας ή των περιεκτών υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και/ή αποθήκευσης.

Τοπικά απομονωθέντα στελέχη (Local isolates): Κατάλληλα αντιπροσωπευτικοί μικροοργανισμοί της εγκατάστασης, που ανακτώνται συχνά μέσω περιβαλλοντικής παρακολούθησης εντός της ταξινομημένης ζώνης/περιοχής, ιδίως των περιοχών βαθμίδας Α και Β, της παρακολούθησης προσωπικού ή θετικών αποτελεσμάτων ελέγχου στεριότητας.

Λυοφιλοποίηση (Lyophilization): - Μια φυσικο-χημική διεργασία ξήρανσης σχεδιασμένη να απομακρύνει διαλύτες με τον τρόπο της εξάχνωσης, τόσο από υδατικά όσο και από μη υδατικά συστήματα, κυρίως για να επιτευχθεί σταθερότητα του προϊόντος ή του

υλικού. Η λυοφιλοποίηση είναι συνώνυμη με τον όρο freeze-drying.

Χειροκίνητη άσηπτη επεξεργασία (Manual aseptic processing): Μια άσηπτη διεργασία κατά την οποία ο χειριστής με το χέρι μορφοποιεί, γεμίζει, τοποθετεί και/ή σφραγίζει ένα ανοικτό περιέκτη με αποστειρωμένο προϊόν.

Χειριστής (Operator): Κάθε άτομο που συμμετέχει στη διαδικασία παραγωγής, συμπεριλαμβανομένης της συναρμολόγησης της γραμμής, της πλήρωσης, της συντήρησης ή άλλου προσωπικού που συνδέεται με τις δραστηριότητες παραγωγής.

Αποστείρωση overkill (Overkill sterilisation): Μια διεργασία που είναι επαρκής για να εξασφαλίσει τουλάχιστον 12 log10 μείωση των μικροοργανισμών με ελάχιστη τιμή D το 1 λεπτό.

Parison: Ο «σωλήνας» πολυμερούς που εξωθείται από τη μηχανή BFS από τον οποίο σχηματίζονται οι περιέκτες.

Άνοιγμα διέλευσης (Pass-through hatch): Συνώνυμο με αεροφράκτη (ανατρέξτε στον ορισμό αεροφράκτη) αλλά συνήθως μικρότερο σε μέγεθος.

Ασθενής (Patient): Άνθρωπος ή ζώο συμπεριλαμβανομένων των συμμετεχόντων σε κλινική δοκιμή.

Τελική θερμική επεξεργασία μετά την άσηπτη επεξεργασία (Post-aseptic processing terminal heat treatment): Μια τελική διεργασία αποστείρωσης με ατμό που χρησιμοποιείται μετά από άσηπτη επεξεργασία η οποία έχει αποδειχθεί ότι παρέχει επίπεδο διασφάλισης στειρότητας (SAL) $\leq 10^{-6}$ αλλά όταν δεν πληρούνται οι απαιτήσεις της αποστείρωσης με ατμό (για παράδειγμα $F_0 \geq 8$ min). Αυτό μπορεί επίσης να είναι επωφελές για την καταστροφή ιών που δεν μπορούν να απομακρυνθούν μέσω διήθησης.

Πυρετογόνο (Pyrogen): Μια ουσία που προκαλεί εμπύρετη αντίδραση σε ασθενείς που λαμβάνουν ενέσεις.

Σύστημα/Θύρα Ταχείας Μεταφοράς (Rapid Transfer System/Port (RTP)): Ένα σύστημα που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά υλικών μέσα στο Σύστημα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (RABS) ή σε συστήματα απομόνωσης, που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο επιμόλυνσης της κρίσιμης ζώνης. Ένα παράδειγμα θα ήταν ένας περιέκτης ταχείας μεταφοράς με άλφα/βήτα θύρα.

Πρώτη ύλη (Raw material): Κάθε συστατικό που προορίζεται για χρήση στην παραγωγή στείρου προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που μπορεί να μην εμφανίζονται στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν.

Σύστημα Φραγμού και Περιορισμένης Πρόσβασης (Restricted Access Barrier System (RABS)): Ένα σύστημα που παρέχει ένα κλειστό, αλλά όχι πλήρως σφραγισμένο, περιβάλλον, που πληροί καθορισμένες συνθήκες ποιότητας αέρα (για άσηπτη επεξεργασία βαθμίδας Α) και χρησιμοποιεί περίβλημα άκαμπτου τοιχώματος και ενσωματωμένα γάντια για να διαχωρίζει το εσωτερικό του από τον περιβάλλοντα καθαρό χώρο. Οι εσωτερικές επιφάνειες του RABS απολυμαίνονται και απομακρύνονται οι επιμολυντές με σποροκτόνο παράγοντα. Οι χειριστές χρησιμοποιούν γάντια, συστήματα μισών στολών, θύρες ταχείας μεταφοράς (RTPs) και άλλες ενσωματωμένες θύρες μεταφοράς για να πραγματοποιήσουν χειρισμούς ή να μεταφέρουν υλικά στο εσωτερικό του RABS. Αναλό-

γως με το σχεδιασμό, οι πόρτες ανοίγονται σπάνια και μόνο κάτω από αυστηρά προκαθορισμένες συνθήκες.

Συστήματα μονής χρήσης (Single Use Systems (SUS)): Συστήματα όπου εξαρτήματα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν χρησιμοποιούνται μόνο μια φορά για να αντικαταστήσουν επαναχρησιμοποιούμενο εξοπλισμό, όπως ανοξείδωτες γραμμές μεταφοράς ή περιέκτες χύμα (bulk) προϊόντος. Τα συστήματα μονής χρήσης που καλύπτονται από το έγγραφο αυτό, είναι αυτά που χρησιμοποιούνται σε διεργασίες παραγωγής στείρων προϊόντων και συνήθως είναι φτιαγμένα από αναλώσιμα εξαρτήματα, όπως σακούλες, φίλτρα, σωληνώσεις, συνδέσμους, φιάλες αποθήκευσης και αισθητήρες.

Σποροκτόνος παράγοντας (Sporicidal agent): Ένα υλικό που καταστρέφει σπόρους από βακτήρια και μύκητες όταν χρησιμοποιείται σε επαρκή συγκέντρωση για καθορισμένο χρόνο επαφής. Αναμένεται να σκοτώνει όλες τις βλαστικές μορφές μικροοργανισμών.

Στείρο προϊόν (Sterile Product): Για το σκοπό αυτής της οδηγίας, το στείρο προϊόν αναφέρεται σε ένα ή περισσότερα από τα αποστειρωμένα στοιχεία που έχουν εκτεθεί σε άσηπτες συνθήκες και τελικά συνθέτουν τη στείρα δραστική ουσία ή το στείρο τελικό προϊόν. Αυτά τα στοιχεία περιλαμβάνουν τους περιέκτες, τα πώματα και συστατικά του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ή, ένα προϊόν που καθίσταται στείρο μέσω μιας διεργασίας αποστείρωσης στον τελικό περιέκτη.

Φίλτρο αποστείρωσης (Sterilising grade, filter): Ένα φίλτρο που, αν γίνει κατάλληλη επικύρωση της αξιοπιστίας του, θα απομακρύνει συγκεκριμένο μικροβιακό φορτίο από ένα υγρό ή αέριο, παράγοντας ένα στείρο διήθημα. Συνήθως αυτά τα φίλτρα έχουν μέγεθος πόρων ίσο ή μικρότερο από 0.22μm.

Αποστείρωση στον τελικό περιέκτη (Terminal Sterilisation): Η εφαρμογή ενός θανατηφόρου παράγοντα αποστείρωσης ή συνθηκών σε ένα προϊόν στον τελικό του περιέκτη ώστε να επιτευχθεί το προκαθορισμένο επίπεδο διασφάλισης στειρότητας (SAL) του 10⁻⁶ ή καλύτερο (πχ η θεωρητική πιθανότητα του να υπάρχει ένας μόνο ζώντας μικροοργανισμός πάνω ή μέσα σε μια αποστειρωμένη μονάδα είναι ίση ή μικρότερη από 1 x 10⁻⁶ (μια στο εκατομμύριο)).

Τυρβώδης ροή αέρα (Turbulent airflow): Αέρας που δεν είναι μονής κατεύθυνσης. Η τυρβώδης ροή αέρα σε καθαρά δωμάτια θα πρέπει να σαρώνει το καθαρό δωμάτιο μέσω αραίωσης μικτής ροής και να διασφαλίζει τη διατήρηση της αποδεκτής ποιότητας αέρα.

Ροή αέρα μονής κατεύθυνσης (Unidirectional airflow): Μια ροή αέρα που κινείται σε μια μόνο κατεύθυνση, με έναν ισχυρό και ομοιόμορφο τρόπο και με επαρκή ταχύτητα, ώστε να απομακρύνει σωματίδια με αναπαραγώγιμο τρόπο από την περιοχή όπου πραγματοποιείται κρίσιμη επεξεργασία ή κρίσιμος έλεγχος.

Μονάδα με ροή αέρα μονής κατεύθυνσης (Unidirectional Airflow (UDAF) unit): Ένας θάλαμος όπου διοχετεύεται διηθημένος μονής κατεύθυνσης αέρας (παλαιότερα αναφερόμενο ως μονάδα στρωτής ροής αέρα ή LAF).

Χείριστη περίπτωση (Worst case): Ένα σύνολο συνθηκών που περιλαμβάνουν όρια και καταστάσεις της

επεξεργασίας, συμπεριλαμβανομένων εκείνων στο πλαίσιο των τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας, που συνθέτουν την μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας της διεργασίας ή του προϊόντος (συγκρινόμενων με τις ιδανικές συνθήκες). Αυτές οι συνθήκες έχουν τη μεγαλύτερη προοπτική να καταλήξουν σε αποτυχία του προϊόντος ή της διεργασίας, χωρίς απαραίτητα να συμβαίνει πάντα αυτό.

Σύστημα νερού (Water system): Ένα σύστημα που παράγει, αποθηκεύει και διανέμει νερό, συνήθως συμμορφούμενο με συγκεκριμένο βαθμό καθαρότητας της

Φαρμακοποιίας (π.χ. κεκαθαρμένο ύδωρ (Purified Water) και ενέσιμο ύδωρ (Water for Injection)).

Τιμή Z (Z-value): Η διαφορά θερμοκρασίας που οδηγεί σε δεκαπλάσια μεταβολή στην τιμή D των βιολογικών δεικτών.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως

Ο Πρόεδρος κ.α.α.

Ο Α' Αντιπρόεδρος

ΔΙΟΜΗΔΗΣ ΛΥΜΠΕΡΗΣ