

**Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 69 от 2006 г. за изискванията за Добрата производствена практика при производство на ветеринарномедицински продукти и активни субстанции****МИНИСТЕРСТВО НА ЗЕМЕДЕЛИЕТО И ХРАНИТЕ****Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 69 от 2006 г. за изискванията за Добрата производствена практика при производство на ветеринарномедицински продукти и активни субстанции**

(обн., ДВ, бр. 49 от 2006 г.; изм. и доп., бр. 6 и 85 от 2010 г., бр. 66 от 2011 г., бр. 91 от 2014 г., бр. 32 от 2017 г., бр. 48 от 2019 г. и бр. 104 от 2023 г.)

§ 1. В допълнителните разпоредби в § 1 се правят следните допълнения:

1. В т. 5 се създава изречение трето: „Целта на въздушния шлюз е да предотвратява навлизането на замърсяване под формата на частици и микроорганизми от по-малко контролирана зона.“

2. Създават се т. 146 – 215:

„146. „Граница за предприемане на действие“ е определена стойност (напр. гранична стойност за съдържание на микроби или за пренасяни по въздуха частици), при превишаване на която следва да се проведе проучване на причините и да се предприеме коригиращо действие въз основа на проучването.

147. „Ниво на предупреждение“ е определена стойност (напр. гранична стойност за съдържание на микроби или за пренасяни по въздуха частици), която служи за ранно предупреждение за потенциално отклонение от нормалните работни условия и валидираното състояние, достигането на която не винаги води до предприемане на коригиращо действие, но изисква проверка и проследяване с цел отстраняване на потенциален проблем. Нивата на предупреждение се определят въз основа на данни за тенденциите, получени при рутинни операции и по време на квалификацията, като е необходимо тези нива периодично да се преразглеждат. Нивата на предупреждение се основават на параметри, като данни за негативни тенденции, възникване на отделни отклонения извън зададени гранични стойности или повторящи се събития.

148. „Асептична подготовка/обработка“ е боравенето със стерилни продукти и/или материали в контролирана среда, в която снабдяването с въздух, материалите и персоналът са контролирани с цел предотвратяване на замърсяване с микроби, ендотоксини/пирогени и частици.

149. „Симулиране на асептичен процес (САП)“ е симулация на целия асептичен производствен процес с цел да се провери доколко процесът е в състояние да гарантира стерилност на продукта. Обхващат се всички асептични операции, свързани с рутинното производство, напр. процесите по монтаж на оборудване, формулиране и пълнене на продукта, лиофилизация и запечатване, в зависимост от приложимото.

150. „Асептика“ е състояние на контрол, постигнато чрез използване на асептична работна среда и извършване на различните дейности по начин, който не допуска микробно замърсяване на незащитения стерилен продукт.

151. „Изпитване за задържане на бактерии“ е изпитване, което се провежда с цел потвърждаване дали даден филтър е в състояние да отстранява бактерии от газове или течности. При провеждане на изпитването обикновено се използва стандартен микроорганизъм, напр. *Brevundimonas diminuta* в минимална концентрация от 10^7 колонообразуващи единици/см².

152. „Бариера“ е физическа преграда, чрез която се предпазва зоната за асептична обработка (обикновено от клас „А“), чрез отделянето ѝ от околната среда. За тази цел често се използват бариерни технологии, познати като бариерни системи за ограничаване на достъпа (RABS) или изолатори.

153. „Бионатоварване“ е общият брой микроорганизми, установен при даден елемент, като персонал, производствена среда (въздух и повърхности), оборудване, опаковане на продукт, суровина (включително вода), материал, използван по време на производствения процес, или крайния продукт.

154. „Биологично обеззаразяване“ е процес, при който се премахва жизнеспособното бионатоварване чрез прилагане на спороцидни химични агенти.

155. „Биологични индикатори (БИ)“ са популация от микроорганизми, инокулирани в подходяща среда (напр. разтвор, контейнер или средство за затваряне) и поставени в стерилизатор, в определено количество материал, подлежащ на стерилизация, или в помещение, с цел определяне ефективността на цикъла на стерилизация или дезинфекция чрез използване на физичен или химичен процес. Микроорганизмът, използван за изпитване, се подбира и валидира спрямо неговата устойчивост в съответния процес. Качеството на БИ се определя на база на входящата D-стойност, количеството микроорганизми и чистотата.

156. „Бластаване, пълнене, запечатване (БПЗ)“ е технология, при която контейнерите се формират от термопластичен гранулат, пълнят се с продукт и се запечатват чрез непрекъсната, интегрирана, автоматизирана операция. Двата вида машини за БПЗ, които се използват най-често, са машина с подвижен ход (с открита първична полимерна тръба) и въртяща се машина (закрита първична полимерна тръба).

157. „Кампанийно производство“ е производство на последователни серии от партии от един и същ продукт в определен период от време при строго спазване на установени и валидирани мерки за контрол.

158. „Класифицирана зона“ е зона, която съдържа определен брой чисти помещения (вж. определението за „чисто помещение“).

159. „Почистване“ е процес по отстраняване на замърсяване, напр. остатъци от продукт или остатъци от дезинфектант.

160. „Чиста зона“ е зона, която отговаря на определени стандарти за чистота по отношение на замърсяването с частици и микроби, като обикновено се състои от няколко свързани помещения.

161. „Чисто помещение“ е помещение, което е така проектирано, поддържано и контролирано, че да се предотвратява замърсяването с частици и микроби на ВМП. Нивото на чистота на такова помещение трябва да бъде определено и поддържането на това ниво да е възпроизводим.

162. „Класификация на чисти помещения“ е метод за оценяване на нивото на чистота на въздуха в съответствие с определена спецификация за чисти помещения или оборудване за чист въздух чрез измерване на общата концентрация на частици.

163. „Квалификация на чисти помещения“ е метод за оценяване нивото на съответствие на класифицирано чисто помещение или оборудване за чист въздух спрямо предназначението им.

164. „Затворена система“ е система, при която продуктът не е изложен на въздействието на средата. Осигурява се чрез използване например на контейнери за насипни продукти (като цистерни или торби), които са свързани едни с други в система посредством тръби или тръбопроводи, а когато се използват за стерилни продукти, цялата система трябва да може да се стерилизира след осъществяване на връзките между елементите ѝ. Такива системи са например системите за многократна употреба при производството на активни вещества; торби за еднократна употреба; системи за производството на биологични продукти. Затворените системи не се отварят до приключване на дадена операция. Това определение за „затворена система“ не се отнася за системи от типа „бариерни системи за ограничаване на достъпа“ или изолатори.

165. „Колонообразуващи единици (CFU)“ е термин от микробиологията, който се отнася до единична установима колония, произхождаща от един или повече микроорганизми. Колонообразуващите единици обикновено се посочват като CFU на мл за течни проби, CFU на м³ за проби от въздух и CFU на проба за проби от твърда среда, като петрита за седиментни частици от въздуха или контактни петрита.

166. „Замърсяване“ е нежелано въвеждане на примеси от микробиологично естество (определено количество и вид микроорганизми или пирогени) или частици в или върху суровина, междинен продукт, активно вещество или лекарствен продукт по време на производство, при вземане на проби, опаковане, преопаковане, съхранение или транспорт, което е с потенциално отрицателно въздействие върху качеството на продукта.

167. „Стратегия за контрол на замърсяването (СКЗ)“ е планиран набор от мерки за контрол на микроорганизми, ендотоксини/пирогени и частици, изготвени въз основа на наличните към момента данни за продукта и процесите, като тези мерки гарантират ефективността на процеса и качеството на продукта. Мерките за контрол могат да обхващат характеристики и свойства, свързани с активно вещество, помощно вещество, материали и компоненти за продукта, работни условия за съоръжения и оборудване, контрол по време на производствения процес, спецификации на крайния продукт, както и свързаните с тях методи за мониторинг и контрол и честотата на извършването им.

168. „Коригираща интервенция“ е интервенция, извършена с цел коригиране или адаптиране на асептичния процес по време на неговото осъществяване. Такива интервенции могат да се извършват и без предварително определена честота по време на рутинния асептичен процес. Примери за интервенции са: почистване на блокирана линия от дадени компоненти; спиране на течове от различно естество; коригиране на сензори; подмяна на компоненти от оборудването.

169. „Критични повърхности“ са повърхности, които влизат в пряк контакт или осъществяват пряко въздействие върху стерилен продукт, неговите контейнери или средства за затваряне. Критичните повърхности се стерилизират преди началото на производствената операция, а стерилността им се поддържа по време на целия процес.

170. „Критична зона“ е място в зоната за асептична обработка, в което продуктът и критичните повърхности са изложени на въздействието на обкръжаващата среда.

171. „Критична интервенция“ е интервенция (коригираща или присъща за процеса) в критичната зона.

172. „D-стойност“ е стойността на параметър за отчитане на стерилизацията (продължителност или абсорбирана доза), при която се постига намаляване броя на жизнеспособните микроорганизми до 10 процента от първоначалния им брой.

173. „Сляп край“ е участък от тръба, в който няма циркулация (и течността може да остане статична), който участък е с дължина три пъти по-голяма от вътрешния диаметър на самата тръба.

174. „Извеждане от експлоатация“ е случай, при който даден процес, оборудване или чисто помещение се изключва от производствения процес и няма да се използва отново.

175. „Обеззаразяване“ е цялостният процес по отстраняване или намаляване количеството на замърсителите (химични, отпадъчни, остатъчни или микробни) от дадена зона, предмет или лице. Използваният метод на обеззаразяване (напр. почистване, дезинфекция, стерилизация) трябва да се подбира и валидира, за да се гарантира, че чрез него се постига ниво на чистота, подходящо за предназначението на обеззаразявания елемент.

176. „Депирогениране“ е процес, чиято цел е да отстрани или деактивира пирогенен материал (напр. ендотоксини) до определено минимално количество.

177. „Дезинфекция“ е процес, чрез който се постига намаляване на броя микроорганизми чрез необратимо действие на даден продукт върху тяхната структура или метаболизъм до ниво, което се счита за подходящо за зададената цел.

178. „Ендотоксин“ е пирогенен продукт (напр. липополизахарид), който присъства в клетъчната стена на грам-отрицателните бактерии и след въвеждането му в организма може да провокира реакции, вариращи от треска до смърт.

179. „Време за регулиране“ е периодът между постигането на необходимата температура за стерилизация в референтната точка за измерване и постигането на температурата за стерилизация във всички точки от заредения за стерилизация материал.

180. „Извлечени единици“ са химични единици, които мигрират от повърхността на използваното в производствения процес оборудване към обработвания продукт или материал, под въздействието на подходящ разтворител при екстремни условия.

181. „Първи въздух“ е филтриран въздух, чийто поток не е прекъсван преди да влезе в контакт с незащитен продукт или повърхности, които са в контакт с продукта, като по този начин не е създавана предпоставка за замърсяване на въздуха преди да достигне до критичната зона.

182. „Изпитване за цялост на филтъра“ е изпитване с цел да се потвърди дали даден филтър (за продукти, за газове, за ОВК) запазва задържащите си свойства и дали не е бил увреден по време на работа, монтаж или обработка.

183. „Формоване/пълнене/запечатване (ФПЗ)“ е автоматизиран процес на пълнене, използван обикновено за крайно стерилизирани продукти, при който първичният контейнер се получава от непрекъснатата ролка с гладко опаковъчно фолио, като същевременно формуваният контейнер се напълва с продукт и се запечатва като част от непрекъснат процес. При процесите по ФПЗ може да се използва единична система (при която една ролка с гладко фолио прегъва, за да се формира кухина) или двойна система (при която две ролки с гладко фолио се събират, за да се образува кухина), като за целта често се ползват вакуум или газ под налягане. Оформената кухина се пълни, запечатва и нарязва на части. Фолиото обикновено се състои от полимерен материал, фолио с покритие от полимер или друг подходящ материал.

184. „Квалификация на обличането“ е програма за първоначално и периодически осигуряване правилния начин на обличане и носене на работното облекло от персонала.

185. „Доставяне на филтриран въздух от клас „А“ е процес на доставяне на въздух, който е преминал през квалифициран филтър, за който е доказано, че е в състояние да осигурява въздух с качество от клас „А“ по отношение на общото количество частици, но няма изискване в зоната на доставяне да се извършва постоянен мониторинг за общо количество частици или зоната да отговаря на граничните стойности за мониторинг на жизнеспособни частици в клас „А“. Обикновено такъв въздух се използва за предпазване на изцяло затворени флакони, капачката на които все още не е поставена.

186. „HEPA (хепа) филтър“ е високоефективен и улавящ частици филтър за въздух, спецификациите на който са в съответствие с приложим международен стандарт.

187. „Присъща интервенция“ е интервенция, която е неразделна част от асептичния процес и е необходима за монтирането, рутинните операции и/или мониторинга (напр. асептично сглобяване, зареждане с контейнери, взимане на проби от средата). Присъщите интервенции се изискват съгласно утвърдените процедури или работни инструкции за изпълнение на асептичния процес.

188. „Същинско устройство за стерилно свързване (същински стерил конектор)“ е устройство, което намалява риска от замърсяване по време на процеса на свързване на оборудването чрез механичното затваряне или чрез запояване.

189. „Изокинетична глава за взимане на проби“ е устройство за взимане на проби, проектирано така, че да предизвиква възможно най-малко смущения във въздуха, така че в дюзата на устройството да влязат същият брой и видове частици, които биха преминали през зоната, ако нямаше устройство (т.е. да създава условия на пробовземане, при които средната скорост на въздуха, който влиза през отвор на устройството за взимане на проба, да е почти същата (± 20 процента) каквато е средната скорост на въздушния поток в зоната).

190. „Изолатор“ е затворено пространство, чиято вътрешна работна зона може да се подлага на възпроизводим биологично обеззаразяване, отговаря на условия от клас „А“ и осигурява надеждна постоянна изолация на вътрешното пространство от външната среда (напр. от персонала и въздуха от околното чисто помещение). Съществуват две основни разновидности изолатори:

а) затворените изолаторни системи изключват замърсяване отвън на вътрешността на изолатора, като това се постига чрез пренос на материала посредством асептично свързване с помощно оборудване, а не посредством отвори между изолатора и обкръжаващата среда; тези системи остават напълно затворени по време на операциите;

б) отворените изолаторни системи са така проектирани, че да позволяват непрекъснато или полунепрекъснато въвеждане и/или извеждане на материали по време на операциите през един или повече отвори; отворите са така конструирани (напр. чрез осигуряване на постоянна свръхналягане), че да не се допуска навлизане в изолатора на външни замърсители.

191. „Миграция на химични единици“ е процес на постъпване на химични единици в продукта от повърхностите на оборудването или контейнерите при обичайни условия на използването и/или съхранението им.

192. „Изолации в обекта микроорганизми“ са микроорганизми, представителни за производствения обект, които се установяват при мониторинга на средата в класифицираните зони/помещения, най-вече в тези от класове „А“ и „В“, при мониторинга на персонала или при положителни резултати от изпитванията за стерилност.

193. „Лиофилизация“ е физикохимичен процес на изсушаване, чиято цел е да премахне разтворителите чрез сублимация от водни и неводни системи, за да се постигне стабилност на продукта или материала. „Лиофилизация“ е синоним на „сушене чрез замразяване“.

194. „Ръчна асептична обработка“ е асептичен процес, при който операторът ръчно смесва, пълни, поставя и/или затваря в контейнер стерилен продукт.

195. „Оператор“ е всяко лице, което участва в дейността по обработване на продукта, включително монтаж на линията, пълнене, поддръжка или друг персонал, извършващ производствени дейности.

196. „Стерилизация, водеща до свръхунищожаване“ е процес на стерилизация, който осигурява намаляване на микроорганизмите с най-малко $12 \log_{10}$, при минимална D-стойност от една минута.

197. „Първична полимерна тръба“ е полимер, екструдирани от машината за БПЗ, от който се оформят контейнерите.

198. „Отвор за преминаване“ е синоним на въздушен шлюз (вж. определението за „въздушен шлюз“), но обикновено е с по-малък размер.

199. „Пациент“ е животно, при което се прилага даден ВМП.

200. „Крайна термична обработка след асептична такава“ е окончателен процес на обработка с влажна топлина, който се прилага след асептичната обработка и доказано осигурява ниво на стерилност ($SAL \leq 10^{-6}$, но при който процес не са изпълнени всички изисквания за стерилизация с пара (например $F_0 \geq 8$ минути). Този процес е подходящ за унищожаването на вируси, които не могат да бъдат отстранени чрез филтрация.

201. „Пироген“ е субстанция, която след инжективно приложение провокира фебрилна реакция при пациентите.

202. „Система/порт за бърз пренос (ПБП)“ е система, която се използва за пренасяне на елементи в бариерни системи за ограничаване на достъпа или в изолатори и свежда до минимум риска в критичната зона. Пример за това е контейнер за бърз пренос с алфа/бета порт.

203. „Суровина“ е всяка съставка, предназначена за използване в производството на стерил ВМП, включително такава, която може да не присъства в крайния продукт.

204. „Бариерна система за ограничаване на достъпа“ е система, която осигурява затворена, но не изцяло запечатана среда, отговаряща на определени условия за качество на въздуха (клас „А“ при асептична обработка), и използва оградения под формата на твърди стени и интегрирани ръкавици с цел отделяне на вътрешността на системата от заобикалящата я среда на чистото помещение. Вътрешните повърхности в бариерната система са дезинфекцирани и обеззаразени със спороциден агент. Операторите използват ръкавици, работни костюми от две части, портове за бърз пренос, както и други интегрирани портове за пренос, за да извършват манипулации или да пренасят

материали към вътрешността на бариерната система. В зависимост от проекта вратите на бариерната система се отварят рядко и само при предварително определени условия.

205. „Системи за еднократна употреба (CEU)“ са системи, при които компонентите, които влизат в контакт с продукта, се използват само веднъж и заместват използването на оборудване за многократна употреба, като линии за пренос на продукт или контейнери за насипен продукт от неръждаема стомана. Системите за еднократна употреба се използват в процеси, свързани с производство на стерилни продукти, и обикновено представляват торби, филтри, тръбопроводи, свързващи елементи, бутилки за съхранение и сензори.

206. „Спороциден агент“ е агент, който унищожава бактериалните и гъбичните спори (всички вегетативни форми на микроорганизмите), когато се прилага в достатъчна концентрация и за определено време на контакт.

207. „Стерилен продукт“ означава един или няколко стерилизирани елемента, обработвани при асептични условия, които в края на процеса представляват стерилното активно вещество или крайния стерилен продукт. Тези елементи включват контейнери, средства за затваряне и компоненти на крайния продукт. Терминът може да се отнася и до продукт, стерилизиран чрез процес на крайна стерилизация.

208. „Стерилизиращ филтър“ е валидиран филтър, който е в състояние да отстрани определени микробни замърсители от течност или газ, като в резултат се получава стерилен продукт. Порите на тези филтри обикновено са с размер от 0,22 µm или по-малки.

209. „Крайна стерилизация“ е прилагане на летален стерилизиращ агент или създаване на такива условия за продукт в неговата крайна опаковка с цел да се постигне ниво на стерилност (SAL) от 10^{-6} или повече (напр. теоретичната вероятност за наличие на един жизнеспособен микроорганизъм върху или в дадена стерилизирана единица да се равнява на или да бъде по-малка от 1×10^{-6} (едно на милион)).

210. „Турбулентен въздушен поток“ е въздушен поток, който не е еднопосочен. Турбулентен въздушен поток в чистите помещения се използва за тяхното продухване чрез комбиниране на посоките на движението на въздуха и да се гарантира поддържането на приемливо качество на въздуха.

211. „Еднопосочен въздушен поток“ е въздушен поток, който се движи само в една посока по стабилен и еднороден начин и с достатъчна скорост, така че по възпроизводим начин да е в състояние да отстранява въздушните частици от критичната зона за обработка на продукт или за провеждане на изпитване.

212. „Съоръжение с еднопосочен въздушен поток“ е ограничено съоръжение, в което се доставя филтриран еднопосочен въздушен поток (среща се и като „съоръжение с ламинарен въздушен поток“).

213. „Най-лош възможен случай“ е комбинация от условия, обхващащи граничните стойности и обстоятелствата на обработване, включително когато са посочени в утвърдени процедури, при които е налице най-голяма вероятност за поява на несъответствие в процеса или продукта (спрямо идеалните условия), дори когато такива несъответствия не настъпват.

214. „Система за вода“ е система за производство, съхранение и разпространение на вода, която отговаря на конкретен клас съгласно приложима фармакопея (напр. пречистена вода и вода за инжекции).

215. „Z-стойност“ е температурната разлика, която води до десетократна промяна в D-стойността на биологичните индикатори.“

§ 2. В приложението към чл. 1, ал. 1, в глава трета „Допълнителни изисквания при производството на различни категории ветеринарномедицински продукти“ раздел I „Производство на стерилни ветеринарномедицински продукти“ се изменя така:

„Раздел I

Производство на стерилни ветеринарномедицински продукти

1. Обхват

Производството на стерилни ВМП обхваща широк спектър от различни стерилни продукти (активни вещества, помощни вещества, материали за първични опаковки и крайни продукти), размери на крайната опаковка (една или няколко дозови единици), процеси (от високо автоматизирани системи до ръчно извършвани процеси) и технологии (напр. биотехнологии, класически системи за производство на малки молекули и затворени системи). В настоящия раздел се дават общи указания, които трябва да се следват при проектирането и контрола на производствените съоръжения, оборудването, системите и процедурите, участващи в производството на всички стерилни ВМП, при спазване на принципите за управление на риска за качеството (УРК), за да се гарантира предотвратяване на микробиологично замърсяване и замърсяване с ендотоксини/пирогени на крайния продукт.

Принципите на УРК се прилагат към настоящия раздел в неговата цялост и няма да се посочват отделно. Когато са посочени конкретни ограничения, честоти или стойности, същите следва да се считат за минимално изискване. Такива се посочват поради натрупания до този момент регулаторен опит при разрешаване на установени проблеми, оказали въздействие върху безопасността на пациентите.

Настоящият раздел има за цел да даде указания за производството на стерилни ВМП. Въпреки това определени принципи и указания, като тези, свързани със стратегията за контрол на замърсяването, проектирането на помещенията, класификацията на чистите помещения, изпитвания за годност, валидиране, мониторинг и облекло на персонала, може да се използват за улесняване на производството на други продукти, при които няма изискване за стерилност, например определени течности, кремове, унгвенти и биологични междинни продукти с ниско бионатоварване, но при които се счита за важно да се контролира и понижава замърсяването с микроби, частици и ендотоксини/пирогени. В случай че даден производител реши да приложи съдържанието на настоящия раздел на стерилни продукти, то производителят следва ясно да документира кои принципи са приложени и приема, че има задължение да демонстрира спазването на въпросните принципи.

2. Принципи

2.1. Производството на стерилни ВМП е предмет на специални изисквания с оглед свеждане до минимум на рисковете от замърсяване с микроби, частици и ендотоксини/пирогени. Трябва да се обърне внимание на следните основни области:

а) производствената база, оборудването и процесите трябва да бъдат подобаващо проектирани, изпитани за годност („квалифицирани“) и/или валидирани и когато е приложимо, подлагани на текуща проверка в съответствие с приложимите раздели на Ръководствата за добра производствена практика (ДПП); трябва да се разгледа възможността за използване на подходящи технологии (напр. бариерни системи за ограничаване на достъпа, изолатори, роботизирани системи, бързи/алтернативни методи и системи за постоянен мониторинг) с оглед повишаване защитата на продукта от потенциални външни източници на замърсяване с ендотоксини/пирогени, частици и микроби, като персонала, материалите и заобикалящата среда и с оглед подпомагане на процеса по-бързо установяване на потенциалните замърсители в средата и продукта;

б) персоналят трябва да има необходимите квалификации и опит, да е преминал съответното обучение и да демонстрира правилно поведение, най-вече по отношение на принципите, които имат отношение към предпазване на стерилния продукт в хода на процесите по производство, опаковане и разпространение;

в) процесите и системите за мониторинг, предназначени за производство на стерилни продукти, следва да се проектират, внедряват, изпитват за годност (квалифицират), проследяват и преразглеждат редовно от персонал, притежаващ необходимите характерни за процесите технически и микробиологични познания;

г) суровините и опаковъчните материали следва да се подлагат на подходящи контрол и изпитване, за да се гарантират подходящи за употреба нива на бионатоварване и ендотоксини/пирогени.

2.2. Процесите, оборудването, производствените бази и производствените дейности трябва да се управляват в съответствие с принципите на УРК, за да се осигури проактивно средство за идентифициране, научна оценка и контрол на потенциалните рискове за качеството. В случай че се прилагат алтернативни подходи, въпросните следва да се базират на адекватна обосновка, оценка на риска и мерки за намаляване на риска и следва да изпълняват целта на настоящия раздел.

В първия случай приоритетите при УРК следва да включват на първо място подходящо проектиране на производствената база, оборудването и процесите, след това прилагане на правилно разработени процедури, а накрая – използване на системи за мониторинг като елемент, който демонстрира, че проектирането и процедурите са правилно изпълнени и продължават да функционират спрямо очакванията. Мониторингът или изпитването сами по себе си не дават гаранции за стерилност.

2.3. На цялата територия на производствената база следва да се прилага стратегия за контрол на замърсяването (СКЗ), за да се определят всички критични точки за контрол и да се оцени ефективността на всички мерки за контрол (проектни, процедурни, технически и организационни) и мерки за мониторинг, които се прилагат с цел управление на рисковете за качеството и безопасността на лекарствените продукти. Комбинираният подход при прилагане на СКЗ следва в значителна степен да гарантира предотвратяване на замърсяването. Стратегията за контрол на замърсяването трябва активно да се преразглежда и когато е необходимо, да се актуализира, като следва да води до непрестанно подобряване на методите за производство и контрол. Ефективността на тази стратегия трябва да бъде част от периодичния преглед, провеждан от ръководството. В случай че вече са внедрени системи за контрол, които се управляват подобаващо, то може да не се наложи подмяна на въпросните, но те следва да се включат в СКЗ, а взаимовръзките между системите трябва да са ясни.

2.4. Контролът на замърсяването и мерките, които се предприемат за свеждане до минимум на рисковете от замърсяване от източници на микроби, ендотоксини/пирогени и частици, предполагат поредица от взаимосвързани събития и мерки. Те обикновено се оценяват, контролират и наблюдават отделно, но съвкупната им ефективност трябва да се разглежда в цялост.

2.5. За разработването на СКЗ се изискват задълбочени технически познания и такива, свързани с процесите. Потенциалните източници на замърсяване са свързани с микробни и клетъчни остатъци (напр. пирогени, ендотоксини), както и с частици (напр. стъклени и други видими частици и такива, невидими с невъоръжено око).

Елементите, които трябва да се разглеждат в рамките на СКЗ включват най-малко:

- 2.5.1. проектиране както на производствената база, така и на самите процеси, включително на приложимата документация;
- 2.5.2. помещения и оборудване;
- 2.5.3. персонал;
- 2.5.4. комунални услуги;

- 2.5.5. мерки за контрол на суровините – включително мерки за контрол по време на самия процес;
- 2.5.6. опаковки за продуктите и тяхното затваряне;
- 2.5.7. одобряване на доставчици – например доставчици на основни компоненти, стерилизация на компоненти и системи за еднократна употреба и доставчици на услуги от съществено значение;
- 2.5.8. управление на изнесените дейности и достъпност/прехвърляне на критична информация между страните, напр. услуги по стерилизация, предоставяни по силата на договори;
- 2.5.9. управление на риска на ниво процеси;
- 2.5.10. валидиране на процесите;
- 2.5.11. валидиране на процесите по стерилизация;
- 2.5.12. превантивна поддръжка – поддържане на оборудването, комуналните услуги и помещенията (планирана и непланирана поддръжка) до стандарт, при който се гарантира, че не е налице допълнителен риск от замърсяване;
- 2.5.13. почистване и дезинфекция;
- 2.5.14. системи за мониторинг – включително оценка на това доколко е осъществимо въвеждането на научнообосновани алтернативни методи, чрез които се оптимизира установяването на замърсяване в средата;
- 2.5.15. механизми за превенция – анализ на тенденциите, детайлна проверка, установяване на първопричината, предприемане на коригиращи и превантивни действия, както и необходимост от комплексни инструменти за разследване;
- 2.5.16. постоянни подобрения въз основа на информация, получена при изпълнение на горните действия.
- 2.6. Стратегиите за контрол на замърсяването трябва да отчита всички аспекти от контрола на замърсяването, като предвижда текущи и периодични прегледи, в резултат от които, когато е необходимо, да се актуализира фармацевтичната система по качество. Евентуалните промени във вече внедрените системи трябва преди и след извършването си да се подлагат на оценка за установяване на евентуално въздействие върху СКЗ.
- 2.7. Производителят трябва да предприеме всички действия и превантивни мерки, необходими, за да се гарантира стерилността на произведените в неговия производствен обект продукти. Изводи за стерилността и другите качествени аспекти не следва да се правят единствено на база приключили процеси или проведени изпитвания на продукти.

3. Фармацевтична система по качество (ФСК)

- 3.1. Производството на стерилни продукти е комплексна дейност, която изисква специфични контролни дейности и мерки с оглед гарантиране качеството на произведените продукти. Ето защо прилаганата от производителя ФСК трябва да обхваща и засяга конкретните изисквания за производство на стерилни продукти и да гарантира, че всички дейности се контролират ефективно, така че рискът от замърсяване с микроби, частици и ендотоксини/пирогени при стерилните продукти да бъде сведен до минимум. Освен че ФСК трябва да отговаря на изискванията, посочени в глава първа, раздел I, ФСК при производството на стерилни продукти следва още да гарантира, че:
 - 3.1.1. ефективна система за управление на риска се внедрява във всички сфери от жизнения цикъл на продукта с цел свеждане до минимум на микробното замърсяване и гарантиране качеството на произвежданите стерилни продукти;
 - 3.1.2. производителят има достатъчно познания и експертен опит във връзка с произвежданите продукти и използваните оборудване, технически и производствени методи, които оказват въздействие върху качеството на продукта;
 - 3.1.3. в случай на нередност на ниво процедури, процеси или оборудване се провежда анализ на първопричините по такъв начин, че рискът за продукта да може правилно да се идентифицира и изясни, така че да се приложат подходящи коригиращи и превантивни действия;
 - 3.1.4. при разработването и поддържането на СКЗ се прилага управление на риска с оглед идентифициране, оценяване, намаляване/елиминиране (когато е приложимо) и контрол на риска от замърсяване; рискът трябва да се документира и да включва обосновка за взетите решения по отношение на намаляване на риска и приемане на остатъчния риск;
 - 3.1.5. висшето ръководство следва ефективно да ръководи състоянието на дейностите по контрол на цялата територия на производственото съоръжение и през целия жизнен цикъл на продукта; резултатите от управлението на риска трябва редовно да се прегледат като част от текущото управление на качеството в случай на промени, при съществуващи новопоявили се проблеми, както и по време на периодичния преглед на качеството на продукта;
 - 3.1.6. процесите, свързани със завършване, съхранение и транспорт на стерилни продукти, не следва да компрометират стерилния продукт; аспектите, на които да се обърне внимание, включват: цялост на контейнера, рискове от замърсяване и влошаване на качеството, като се гарантира, че продуктите се съхраняват в съответствие с разписаните условия за съхранение;
 - 3.1.7. лицата, отговорни за сертифицирането/освобождаването на стерилни продукти, разполагат с необходимия достъп до информация за производството и качеството и имат достатъчно познания и опит в областта на производството на стерилни продукти и свързаните с това критични признаци на качество; това се изисква, за да бъдат тези лица в състояние да преценят дали стерилните продукти са произведени в съответствие с разписаните спецификации и одобрения процес и са с необходимото качество.
- 3.2. Всякакви несъответствия като например неуспешно изпитване за стерилност, отклонения при наблюдението на околната среда или отклонения от установените процедури следва да се разследват подобаващо преди сертифициране/освобождаване на партидата. При разследването следва да се определи потенциалното въздействие върху качеството на процеса и продукта и дали има вероятност потенциално да са засегнати и други процеси или партии. Основанието за включване или изключване на даден/а продукт или партида от обхвата на разследването следва да бъде ясно обосновано и посочено писмено.

4. Помещения

- 4.1. Производството на стерилни ВМП следва да се извършва в подходящи чисти помещения, входът към които да бъде през съблекални, които служат като въздушни камери за персонала и въздушни камери за оборудване и материали. Чистите помещения и съблекалните трябва да се поддържат при спазване на подходящ стандарт за чистота и да бъдат снабдени с въздух, който да е преминал през достатъчно ефективни филтри. Средствата за контрол и мониторинг трябва да бъдат научнообосновани и ефективно да оценяват състоянието на околната среда в чистите помещения, въздушните камери и отворите за преминаване.
- 4.2. Различните операции, свързани с подготовка на компоненти, подготовка на продукти и дозиране, следва да се изпълняват с прилагане на подходящи технически и оперативни мерки за отделяне на територията на чистите помещения или на производствената база с цел предотвратяване на смесване и замърсяване.
- 4.3. Прилагането на бариерни системи за ограничаване на достъпа или изолатори е от полза за гарантиране на необходимите условия и свеждане до минимум на микробното замърсяване, свързано с пряката човешка намеса в критичната зона. В СКЗ трябва да бъде разгледана възможността за използването на такива бариерни системи. В случай, че се възприемат подходи, които са алтернативни на бариерните системи за ограничаване на достъпа или изолаторите, то възприемането следва да бъдат обосновани.
- 4.4. В производството на стерилни лекарствени продукти се разграничават 4 класа чисти помещения/зони.
 - 4.4.1. Клас „А“: Критичната зона за високорискови операции (напр. линия за асептична обработка, зона за пълнене, съдове за запушалки, отворени първични опаковки или осъществяване на асептични връзки в условията на защита от първи въздух). Обикновено тези условия се осигуряват от локализирана защита чрез въздушен поток, например работни станции с еднопосочен въздушен поток в рамките на бариерните системи за ограничаване на достъпа или изолаторите. Поддържането на еднопосочен въздушен поток трябва да бъде доказано и оценено в цялата зона от клас „А“. Директната намеса от операторите (напр. без бариерна защита и защитна камера с ръкавици) в зоната от клас „А“ следва да е сведена до минимум посредством начина, по който са проектирани помещенията, оборудването, процесите и процедурите.
 - 4.4.2. Клас „В“: При асептична подготовка и пълнене това е фоновата среда за зона клас „А“ (когато зоната не се осигурява от изолатор). Разликите във въздушното налягане трябва да се следят постоянно. Допустимо е да се обмисли използване на чисти помещения от клас, по-нисък от „В“, в случай че е налице изолаторна технология (вж. точка 4.20).
 - 4.4.3. Класове „С“ и „D“: Това са чисти помещения, използвани за извършване на по-малко критични етапи от производството на стерилни продукти чрез асептично дозиране или като фоновата среда за изолатори. Може да се използва и за приготвяне/пълнене на крайно стерилизирани продукти (вж. т. 8 за повече подробности относно дейностите по крайна стерилизация).
- 4.5. Всички открити повърхности в чистите помещения и критичните зони трябва да са гладки, непромокаеми и без пукнатини, за да се сведе до минимум отлеждането или натрупването на частици или микроорганизми.
- 4.6. За да се намали натрупването на прах и да се улесни почистването, е необходимо да няма места, ефективното почистване на които да е трудно, и затова издадените первази, рафтове, шкафове и съоръжения трябва да са сведени до минимум. Вратите трябва да бъдат така проектирани, че да не се образуват места, където почистването да е невъзможно. Поради това не е желателно да се използват плъзгащи се врати.
- 4.7. Материалите, вложени както в изграждането на чистите помещения, така и в използваните в тях предмети, трябва да бъдат подбрани така, че да се свежда до минимум образуването на частици и да е възможно многократното прилагане на почистващи, дезинфекциращи и спороцидни агенти, когато се използват такива.
- 4.8. Таваните трябва да бъдат така проектирани и уплътнени, че да предпазват от замърсяване от пространството над тях.
- 4.9. В зоните от класове „А“ и „В“ не се допуска наличието на мивки и канали. В помещенията от другите класове мивките и каналите се монтират така, че между машината или мивката и каналите да е осигурено въздушно прекъсване. Сифоните на пода в чистите помещения от по-нисък клас трябва да имат уловители или водни прекъсвания, които предотвратяват обратно връщане на потока и следва редовно да се почистват, дезинфекцират и поддържат.
- 4.10. Пренасянето на оборудване и материали към и от чистите помещения и критичните зони е един от най-съществените източници на потенциално замърсяване. Всички дейности, при които е налице възможност за компрометиране чистотата на чистите помещения или критичната зона, трябва да се подлагат на оценка и ако отстраняването им е невъзможно, то следва да се приложат подходящи мерки за контрол.

4.11. При преноса на материали, оборудване и компоненти към зоните от класове „А“ или „В“ трябва да се следва еднопосочен процес. Когато е възможно, предметите трябва да се стерилизират и внасят в тези зони чрез стерилизатори с два изхода (напр. автоклави с две врати или стерилизационен тунел за депирогенизация), монтирани в стените. В случаите, в които след пренос на предметите не е възможно да се извърши стерилизация, трябва да се валидира и прилага процедура, постигаща същата цел за недопускане внасянето на замърсяване (напр. прилагане на ефективен процес за дезинфекция при самото пренасяне, система за бърз пренос към изолатори или използване на задържащ бактерии филтър, когато се касае за газообразни или течни материали). Изнасянето на предмети от класове „А“ или „В“ (напр. материали, отпадък, проби от средата) трябва да се осъществява с отделен еднопосочен процес. В случай че това не е възможно, трябва да се разгледа възможността за времево разделяне на движенията (входящ/изходящ материал) чрез процедури и да се прилагат мерки за контрол с оглед предотвратяване на потенциалното замърсяване на входящите предмети.

4.12. Трябва да се предвидят и използват въздушни шлюзове, които да осигуряват физическо разделяне и свеждане до минимум на замърсяването с микроби и частици на различните зони, като такива шлюзове трябва да са налице при придвижването на материали и персонал между зоните с различен клас. Когато е възможно, въздушните шлюзове, използвани за движение на персонала, трябва да са отделени от тези, използвани за движението на материали. В случай че това не е изпълнимо, трябва да се обмисли времево разделяне на движението (персонал/материали) чрез процедури. Въздушните шлюзове трябва да се продухат ефективно с филтриран въздух, за да се гарантира поддържане не съответния клас на чистото помещение. В последната си част въздушният шлюз трябва в „почивен“ режим да отговаря на същия клас чистота (по отношение на жизнеспособни и общо количество частици) като на чистото помещение, към което въвежда. Желателно е наличните на отделни помещения за смяна на облеклото при влизане и излизане от зони от клас „В“. В случай че това не е изпълнимо, трябва да се обмисли времево разделяне на действията (влизане/излизане) чрез процедури. В случай че СКЗ указва висок риск от замърсяване, трябва да се използват отделни помещения за смяна на облеклото при влизане и излизане от производствените зони. Въздушните камери трябва да се проектират, както следва:

4.12.1. Въздушни шлюзове за персонала: Зони с повишена чистота, които се използват за влизане на персонала (напр. от зона клас „D“ към зона клас „C“ и към зона клас „B“). По принцип съоръжения за измиване на ръцете трябва да се осигурят само на първия етап от съблекалните и да не се предвиждат в съблекалните с директен достъп до зони клас „B“.

4.12.2. Въздушни шлюзове за материали: Използват се за пренос на материали и оборудване.

– Само материали и оборудване, които фигурират в списък на одобрени такива и подложени на оценка при валидирането на процеса на пренасяне, трябва да постъпват в зони клас „А“ и клас „В“ през въздушните шлюзове или отворите за преминаване. Оборудването и материалите (предназначени за използване в зони от клас „А“) трябва да бъдат защитени по време на преноса през зона от клас „В“. В случай че се налага пренос на неодобрени предмети, то те следва да се одобрят предварително като изключения. Трябва да се прилагат и документират подходящи мерки за оценка и намаляване на риска, предвидени в СКЗ на производителя, като те трябва да включват конкретна програма за дезинфекция и мониторинг, одобрена от отговарящите за осигуряване на качеството.

– Отворите за преминаване трябва да бъдат така проектирани, че да защитават средата от по-висок клас – например чрез ефективно продухване с активно филтриран въздух.

– Придвижването на материали или оборудване от зона от по-нисък клас или неклассифицирана зона към чисти зони от по-висок клас трябва да се извършва чрез почистване и дезинфекция, съизмерими с риска и съответстващи на СКЗ.

4.13. Вратите за вход и изход на отворите за преминаване и въздушните шлюзове (за материали и персонал) не трябва да се отварят едновременно. При въздушните шлюзове, които въвеждат в зони от клас „А“ и зони от клас „В“, трябва да се използва система за вътрешно заключване. При въздушните шлюзове, които въвеждат в зони от клас „С“ и зони от клас „D“, трябва да са налични най-малко системи за визуално и/или звуково предупреждаване. В случай че има изискване за поддържане на сегрегация между зоните, трябва да се предвиди забавяне между отварянето и затварянето на заключващите се врати.

4.14. При всички работни условия в чистите помещения трябва да се поддържа положително налягане чрез филтриран въздух и/или въздушен поток, съответстващ на околните помещения от по-нисък клас, който ефективно да продухва зоната. Свързаните помещения от различна категория трябва да имат разлика в наляганята най-малко 10 паскала (препоръчителна стойност). Особено внимание трябва се отделя на предпазването на зоните с най-висок риск. Възможно е да се наложи изменение на препоръките относно притока на въздух и налягането при необходимост от съхранение на определени материали (напр. патогенни, високо токсични или радиоактивни продукти или живи вирусни или бактериални материали). Измененията може да включват наличие на въздушни шлюзове с положително или отрицателно налягане, които не допускат опасният материал да замърси околните зони. При определени операции може да се наложи обеззаразяване на съоръженията (напр. на чистите помещения и на системите за отопление, вентилация и климатизация (ОВК) и пречистването на въздуха, напускащ чистата зона. В случаите, в които с цел защита е необходим приток на въздух в зона с много голям риск, то източникът на въздуха трябва да бъде от зона от същия или по-висок клас.

4.15. Движението на въздушния поток в чистите помещения и зони трябва да се онагледят, за да се демонстрира, че не е налице влизане на въздух от зони с по-нисък клас към такива с по-висок и че въздухът не преминава през не толкова чисти места (като пода) или над операторите и оборудването, откъдето може да се пренесе замърсяване към зоните от по-висок клас. В случаите, в които се изисква еднопосочен въздушен поток, трябва да се проведат проучвания с онагледяване, за да се прецени дали изискванията са спазени (вж. т. 4.4 и 4.19). В случай че напълнени и затворени продукти се пренасят към съседно чисто помещение от по-нисък клас през малък отвор, проучванията с онагледяване трябва да демонстрират, че от чистите помещения с по-нисък клас не навлиза въздух в чистите помещения от клас „В“. В случаите, в които е видно, че движението на въздуха представлява риск от замърсяване на чистата зона или критичната зона, то следва да се предприемат коригиращи действия като подобрения в дизайна. Движението на въздушния поток трябва да се изследва в „почивен“ и в „работен“ режим (напр. като се симулират действията на оператора). Трябва да се съхраняват видеозаписи за движението на въздушния поток. Резултатът от изследванията на въздуха с онагледяване следва да се документира и взема под внимание, когато се определя програмата за мониторинг на околната среда.

4.16. Между чистите помещения и/или между изолаторите и фонвата има среда трябва да се монтират индикатори за разлика във въздушното налягане. СКЗ трябва да взема под внимание съответните параметри и критичния характер на разликите във въздушното налягане. Разликите във въздушното налягане, определени като критични, трябва постоянно да се следят и записват. Трябва да е налична предупредителна система, която незабавно да отчете и предупреди операторите за проблеми при снабдяването с въздух или спад в стойностите на разликата във въздушното налягане (под зададени лимити, определени като критични). Предупредителният сигнал не трябва да се отхвърля, без да се направи оценка, като трябва да е налице процедура, разписваща стъпките, които да се предприемат при получаване на предупредителен сигнал. В случай че е зададено отложено активиране на алармата, решението за това трябва да бъде оценено и обосновано в СКЗ. Други разлики във въздушното налягане също трябва да се следят и документират на редовни интервали от време.

4.17. Трябва да се проектират съоръжения, които да позволяват наблюдение на производствените дейности от места извън зоните от класове „А“ и „В“ (напр. чрез предвиждане на прозорци или отдалечени камери, в чийто кадър изцяло да влизат зоната и процесите, така че наблюдение и контрол да се осъществяват без влизане). Това изискване трябва да се вземе предвид, когато се проектират нови производствени мощности или се обновяват съществуващи такива.

Барьерни технологии

4.18. Трябва да се проектират изолатори или барьерни системи за ограничаване на достъпа (това са различни технологии) с цел да се осигури защита чрез отделяне на средата от клас „А“ от средата на заобикалящото помещение. Опасностите, свързани с внасянето или изнасянето на предмети по време на производствените дейности, трябва да се сведат до минимум и за тези действия да се използват подходящи технологии за пренос или валидиращи системи, които надеждно предотвратяват замърсяване и са подходящи за съответната технология.

4.19. Използваните технологии и процеси трябва да са така проектирани, че да гарантират поддържане на подходящи условия в критичната зона с оглед предпазване на изложения на въздействието на средата продукт по време на операциите.

4.19.1. Изолатори:

4.19.1.1. Откритите изолатори трябва да са така проектирани, че да гарантират условия от клас „А“ със защита от първи въздух в критичната зона и еднопосочен въздушен поток, който се придвижва над и в страни от незащитените продукти по време на процеса.

4.19.1.2. Закритите изолатори трябва да са така проектирани, че да гарантират условия от клас „А“ с достатъчна защита за незащитените продукти по време на обработка. Допуска се в закрити изолатори, в които се извършват опростени операции, въздушният поток да не бъде изцяло еднопосочен. Въпреки това не следва да бъде налице турбулентен въздушен поток, който може да повиши риска от замърсяване на незащитения продукт. В случай че дозиращите линии са разположени в затворени изолатори, трябва да се осигурят условия от клас „А“ със защита от първи въздух в критичната зона и еднопосочен въздушен поток, който се придвижва над и в страни от незащитените продукти по време на процеса.

4.19.1.3. Изолатори с отрицателно налягане трябва да се използват само когато се счита за изключително важно продуктът да се изолира (напр. радиофармацевтични продукти) и трябва да се прилагат специални мерки за контрол на риска, за да се гарантира, че критичната зона не е компрометирана.

4.19.2. Барьерни системи за ограничаване на достъпа:

Барьерните системи за ограничаване на достъпа трябва да са така проектирани, че да гарантират условия от клас „А“ с еднопосочен въздушен поток и защита от първи въздух в критичната зона. Трябва да се поддържа положителен въздушен поток от критичната зона към помощната фонова среда.

4.20. Фоновата среда на изолаторите или бариерните системи за ограничаване на достъпа трябва да осигурява свеждане до минимум на риска от замърсяване.

4.20.1. Изолатори:

4.20.1.1. Фоновата среда на откритите изолатори по правило трябва да отговаря най-малкото на клас „С“. Фоновата среда на закритите изолатори трябва да отговаря най-малкото на клас „D“. Преценката за класа, на който отговарят фоните среди, трябва да се основава на оценка на риска и да бъде обоснована в СКЗ.

4.20.1.2. Съображенията, които трябва да се вземат предвид, когато се прави оценка на изолатор за целите на СКЗ, са най-малко: програмата за биологично обеззаразяване, степента на автоматизация, въздействието на манипулациите с ръкавици, които потенциално може да компрометират защитата с първи въздух в критични точки от процеса, въздействието на потенциална загуба на бариерата/целостта на ръкавиците, използваните механизми за пренос и дейности, като настройване и поддръжка, при които може да се наложи вратите да се отворят преди окончателното биологично обеззаразяване на изолатора. В случаите, в които са установени допълнителни рискове за процеса, трябва да се обмисли използване на фонова среда от по-висок клас, освен ако в СКЗ не са представени основателни аргументи против подобно решение.

4.20.1.3. Трябва да се изследва движението на въздушния поток при границите на откритите изолатори, за да се докаже, че не навлиза въздух.

4.20.2. Бариерни системи за ограничаване на достъпа:

Фоновата среда за бариерни системи за ограничаване на достъпа, използвани за асептична обработка, трябва да отговарят най-малко на клас „B“ и трябва да се изследва движението на въздушния поток, за да се докаже, че не навлиза въздух по време на интервенциите, включително при отваряне на вратите, ако е приложимо.

4.21. За системите с ръкавици (както за изолатори, така и за бариерни системи за ограничаване на достъпа) трябва да се използват материали, които са с доказана механична и химична устойчивост. В СКЗ трябва да е определена честота за подмяна на ръкавиците.

4.21.1. Изолатори:

4.21.1.1. При изолаторите системата от ръкавици трябва да се изпитва за изтичане, като се прилага методология, която е доказано подходяща за този тип дейности и ниво на критичност. Такова изпитване трябва да се провежда на точно определени интервали. По правило минималната честота на провеждане на изпитването за цялост на ръкавиците е в началото и в края на всяка партида или кампания. В зависимост от валидираната продължителност на кампанията може да се наложи провеждане на допълнително изпитване за цялост на ръкавиците.

Проследяването на целостта на ръкавиците трябва да включва визуална инспекция при всяка употреба или след всяка манипулация, която може да засегне целостта на системата.

При ръчно извършваните дейности по асептична обработка, чрез които се произвеждат единични бройки продукти или малки партии, честотата на проверката за цялост може да се определи въз основа на други критерии като начало и край на всяка производствена сесия.

4.21.1.2. На точно определени интервали трябва да се извършва изпитване за цялост/изтичане на изолаторните системи.

4.21.2. Бариерни системи за ограничаване на достъпа:

При бариерните системи за ограничаване на достъпа ръкавиците, използвани в зоната от клас „A“, трябва да се стерилизират преди поставяне и да се стерилизират или да се подлагат на ефективно биологично обеззаразяване чрез валидиран метод преди всяка производствена кампания. При излагане на фонова среда по време на операцията след всяко излагане трябва да се проведе дезинфекция, като се спазва одобрена методология. Ръкавиците трябва да се проверяват визуално при всяка употреба, а на редовни интервали трябва да се провежда и изпитване на целостта.

4.22. Необходимо е правилно да се определят и контролират методите за обеззаразяване (почистване и биологично обеззаразяване и когато е приложимо, инактивиране за биологични материали). Процесът по почистване, преди да се премине към етапа на биологично обеззаразяване, е от съществено значение. Всякакви потенциални остатъци може да попречат на ефективността на процеса по обеззаразяване. Трябва да са налице и доказателства в подкрепа на това, че използваните за почистване и биологично обеззаразяване агенти не оказват отрицателно въздействие върху продукта, произвеждан в бариерните системи за ограничаване на достъпа или в изолатора.

4.22.1. При изолатори:

Процесът на биологично обеззаразяване на вътрешността трябва да бъде автоматизиран, валидиран и контролиран в рамките на зададени параметри за цикъла и трябва да включва спороциден агент в подходяща форма (напр. газообразен или под формата на пара). Ръкавиците трябва да бъдат с подходяща дължина и с 5 пръста, за да се гарантира контакт с агента. Резултатът от използваните методи (почистване и спороцидно биологично обеззаразяване) трябва да бъде пълна липса на жизнеспособни микроорганизми по вътрешните повърхности и в критичната зона на изолатора.

4.22.2. При бариерни системи за ограничаване на достъпа:

Спороцидната дезинфекция трябва да включва рутинно прилагане на спороциден агент чрез метод, който е валидиран и е доказано, че обхваща всички части от вътрешните повърхности, както и че гарантира подходяща среда за асептичните операции.

Изпитване за годност (квалификация) на чистите помещения и оборудването за чист въздух

4.23. Чистите помещения и оборудването за чист въздух, като елементите за еднопосочен въздушен поток, бариерните системи за ограничаване на достъпа и изолаторите, използвани при производството на стерилни ВМП, трябва да бъдат класифицирани в съответствие с изискуемите характеристики на средата. Всяка производствена операция изисква съответно ниво на чистота на средата в работно състояние, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване на продуктите или материалите, с които се работи. Трябва да се поддържа подходящо ниво на чистота в „почивен“ и „работен“ режим.

4.24. Чистите помещения и оборудването за чист въздух трябва да се квалифицират, като се използва методология, съответстваща на изискванията в глава трета, раздел XIII. Квалификацията на чистите помещения (включително класифицирането им) трябва да бъде ясно диференцирано от оперативния мониторинг на средата.

4.25. Квалификация на чистите помещения и оборудването за чист въздух е цялостният процес по оценяване нивото на съответствие на класифицираното чисто помещение или оборудване за чист въздух спрямо предназначението им. Като част от изискванията за квалификация, предвидени в глава трета, раздел XIII, изпитването за годност на чистите помещения и оборудването за чист въздух трябва да включва (когато има отношение към дизайн/начина на работа на инсталацията):

4.25.1. изпитване за изтичане и цялост на инсталираната филтърна система;

4.25.2. изпитвания на въздушния поток – обем и скорост;

4.25.3. изпитване за разлика във въздушното налягане;

4.25.4. изпитване за установяване посоката на въздушния поток и онагледяването му;

4.25.5. микробно замърсяване, произтичащо от въздуха и от повърхностите;

4.25.6. изпитване за измерване на температурата;

4.25.7. изпитване за относителна влажност;

4.25.8. изпитване за възстановяване на средата след провокация;

4.25.9. изпитване за изтичане от затворените системи.

Информация за изпитването за годност (квалификацията) на чистите помещения и оборудването за чист въздух може да се намери в поредицата от стандарти ISO 14644.

4.26. Класификацията на чистите помещения е част от процеса на квалификацията им и представлява метод за оценка на нивото на чистота на въздуха спрямо дадена спецификация за чисти помещения или оборудване за чист въздух чрез измерване на общата концентрация на частиците. Дейностите по квалификация трябва да се планират и провеждат така, че да се предотвратят всякакви въздействия върху процеса или качеството на продукта. Така например първоначалната квалификация трябва да се извърши при симулирани операции, а рекласификация трябва да се извърши при симулирани операции или при симулиране на асептичен процес (САП).

4.27. При чистите помещения трябва да се измери общото количество частици, които се равняват на или надхвърлят 0,5 и 5 μm . Измерването трябва да се проведе както в „почивен“ режим, така и по време на симулирани операции в съответствие с граничните стойности, посочени в таблица 1.

Таблица 1. Максимална допустима обща концентрация на частици за целите на класифицирането

Клас	Максимален общ допустим брой $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Максимален общ допустим брой $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	в „почивен“ режим	в „работен“ режим	в „почивен“ режим	в „работен“ режим
„A“	3 520	3 520	Не се определя ^{a)}	Не се определя ^{a)}
„B“	3 520	352 000	Не се определя ^{a)}	2 930
„C“	352 000	3 520 000	2 930	29 300

„D”	3 520 000	Не се определя ⁶⁾	29 300	Не се определя ⁶⁾
-----	-----------	------------------------------	--------	------------------------------

- а) Може да се разгледа възможност за класификация, включваща частици от 5 µm, ако това е указано в СКЗ или е видно от историческите тенденции.
- б) При клас „D” не са предварително зададени гранични стойности в „работен” режим. Когато е приложимо, производителят следва да определи гранични стойности в „работен” режим въз основа на оценката на риска и данните от рутинните дейности.

4.28. За целите на класификацията на чистите помещения информацията относно минималния брой места за взимане на проби и тяхното разположение е налична в ISO 14644, част 1. По отношение на зоната за асептична обработка и фоновата среда (съответно зони от клас „А” и клас „В”) трябва да се обсъди възможността от въвеждане на допълнителни места за вземане на проби, като е задължително на оценка да се подложат всички критични зони на обработка, като мястото на дозиране и съдовете със запушалки на флаконите. Критичните места за извършване на производствените дейности следва да се определят въз основа на документирана оценка на риска и при отчитане на процесите и операциите, които ще се извършват в съответната зона.

4.29. Класификацията на чистите помещения трябва да се извърши в „почивен” режим и в „работен” режим.

4.29.1. „Почивен” режим е състоянието, при което инсталирането на всички съоръжения е завършено, включително е налице функционираща ОВК система, като основното производствено оборудване е монтирано съгласно спецификациите, но не е задействано и не присъства персонал.

4.29.2. „Работен” режим е състоянието, при което инсталирането на чистото помещение е завършено, налице е напълно функционална ОВК система, оборудването е монтирано и функциониращо съгласно зададения от производителя режим на работа и са налице максимален брой лица от персонала, които изпълняват или симулират рутинна оперативна дейност.

4.29.3. Ограниченията за общ брой частици, посочени в таблица 1 за „почивен” режим, трябва да се постигнат след период на „изчистване” при приключване на операциите и освобождаване на линията/дейности по почистване. Продължителността на период на „изчистване” (ориентируваща продължителност под 20 минути) трябва да се определи по време на квалификацията на помещенията, да се документира и спазва по време на процедурите с оглед възстановяване на приемливо ниво на чистота, ако последното бъде нарушено по време на работа.

4.30. Скоростта на въздуха, доставен посредством системи за еднопосочен въздушен поток, трябва да бъде ясно обоснована в протокола за квалификация, включително избраното място, на което се измерва скоростта на въздушния поток. Скоростта на въздуха трябва да бъде проектирана, измервана и поддържана по такъв начин, за да се гарантира, че съответното еднопосочно движение на въздуха осигурява защита на продукта и откритите компоненти на работната станция (напр. местата, на които се извършват високорискови операции и/или където компонентите са незашитени). Системите за еднопосочен въздушен поток трябва да осигуряват скорост на движение на въздуха в рамките на 0,36-0,54 м/с (препоръчителна стойност) в работната зона, освен ако в СКЗ не е научнообоснован друг подход. Установеното при проверките с онагледяване на въздушния поток трябва да съответства на отчетените данни за скоростта на движение на въздуха.

4.31. Нивото на микробно замърсяване в чистите помещения трябва да се определи като част от процеса на квалификация. Броят на местата за вземане на проби трябва да се определи въз основа на документирана оценка на риска и резултатите, получени при класификацията на чистото помещение, проверките с онагледяване на въздушния поток и при отчитане на процесите и операциите, които ще се извършват в зоната. Максималните стойности на микробно замърсяване по време на квалификацията на всеки от класовете са посочени в таблица 2. Класификацията трябва да се проведе както в „почивен”, така и в „работен” режим.

Таблица 2. Максимални допустими нива на микробно замърсяване по време на изпитването за годност

Клас	Проби от въздуха CFU/m ³	Петрита за седиментни частици от въздуха (диаметър 90 мм) CFU/4 часа ^{a)}	Контактни петрита (диаметър 55 мм) CFU/петри
„А”	Без растеж		
„В”	10	5	5
„С”	100	50	25
„D”	200	100	50

- а) Отворените петрита за частици от въздуха трябва да останат открити през цялото време, докато се извършват операциите, и да се сменят на определените интервали след не повече от 4 часа. Продължителността на експозицията трябва да се определи въз основа на изследванията за степента на микробно наличие след почистване и дезинфекция и трябва да бъде такава, че да не се стига до изсъхване на хранителната среда.

Забележка 1. Всички методи, посочени за конкретен клас в таблицата, трябва да се използват при квалификацията на зоната от съответния клас. В случай че не бъде приложен някой от указаните в таблицата методи или вместо него е приложен алтернативен такъв, то избраният подход следва да бъде надлежно обоснован.

Забележка 2. Посочените гранични стойности са в CFU (колонообразуващи единици). В случай че се използват различни или нови технологии, при които резултатите не се посочват в CFU, производителят следва научно да обоснове следваните гранични стойности и когато е възможно, да ги приравни и към CFU.

Забележка 3. За целите на изпитването за годност на работното облекло трябва да се използват граничните стойности за контактни петрита и намазка от ръкавици, посочени в таблица 6.

Забележка 4. Прилаганите методи за вземане на проби не следва да поразят риск от замърсяване на производствените операции.

4.32. Чистите помещения и оборудването за чист въздух трябва периодично да се подлагат на реквалификация при спазване на разписани процедури. Реквалификацията трябва да включва най-малко следното:

- класификация на чистите помещения (обща концентрация на частици);
- изпитване за цялост на крайните филтри;
- измерване на обема на въздушния поток;
- проверка на разликата във въздушното налягане в отделните помещения;
- изпитване за скорост на движение на въздуха. (Забележка. При класове „В”, „С” и „D” изпитването за скоростта на въздуха следва да се изпълни съгласно документираната като част от СКЗ оценка на риска. Въпреки това то е задължително за зоните на пълнене с еднопосочен въздушен поток (напр. при дозиране на крайно стерилизирани продукти или във фоновата среда на клас „А” и при бариерните системи за ограничаване на достъпа). При класовете, където не е налице еднопосочен въздушен поток, вместо изпитване на скоростта трябва да се проведе изпитване за възстановяването на средата след провокация.)

Максималният времеви интервал между процедурите по реквалификация на зоните от класове „А” и „В” е 6 месеца. Максималният времеви интервал между процедурите по реквалификация на зоните от класове „С” и „D” е 12 месеца.

След приключване на коригиращо действие, изпълнено с цел привеждане в съответствие на дадено оборудване или условие в производствената база, както и след смяна съответно на оборудване, съоръжение или процес трябва да се проведе надлежно изпитване за годност, състояща се като минимум от посочените по-горе изпитвания. В процеса по управление на промените трябва да се определи доколко съществена е промяната. По-долу следва неизчерпателен списък на промените, които следва да се вземат предвид:

- 4.32.1. Прекъсване на движението на въздуха, което се отразява на функционирането на инсталацията.
- 4.32.2. Промяна в проекта на чистото помещение или на зададените работни параметри на ОВК системата.
- 4.32.3. Извършване на специална поддръжка, която засяга функционирането на инсталацията (напр. смяна на крайните филтри).

Дезинфекция

4.33. Дезинфекцията на чистите помещения е особено важна. Тези помещения трябва щателно да се почистват и дезинфекцират в съответствие с разписана програма. За да бъде дезинфекцията успешна, е необходимо да се извърши предварително почистване, което да премахне замърсяването от повърхностите. Програмите за почистване трябва успешно да отстраняват остатъците от дезинфектанта. Следва да се използва повече от един дезинфекциращ агент, за да се гарантира, че когато действително им е различно, комбинираният им приложение е ефективно срещу бактерии и гъбички. При дезинфекция периодично следва да се използва и спороциден агент. Редовно трябва да се извършва мониторинг, за да се оцени доколко ефективна е програмата за дезинфекция и да се установят евентуални промени в микробната флора (напр. организми, устойчиви на прилагания режим на дезинфекция).

4.34. Процесът на дезинфекция трябва да се валидира. Изследванията с цел валидиране трябва да демонстрират устойчивостта и ефективността на дезинфектантите съобразно начина, по който се използват, съобразно конкретния материал на повърхността или представителния материал, когато е необходимо, като и да потвърждават определените срокове на годност на пригответните разтвори.

4.35. Дезинфектантите и почистващите препарати, използвани в зони от клас „А” и клас „В”, трябва да бъдат стерилни преди употреба. Възможно е да е налице изискване дезинфектантите, използвани в зони от клас „С” и клас „D”, също да са стерилни, ако това е предвидено в СКЗ. В случаите, в които дезинфектантите и почистващите препарати се разреждат/приготвят от производителя на стерилните продукти, то това следва да се изпълни по начин, който не допуска замърсяване, а препаратите трябва да се следят за микробно замърсяване. Разтворите

трябва да се съхраняват в предварително почистени контейнери (и когато е необходимо – стерилизирани) и да се съхраняват само за определен срок. В случай че дезинфектантите и почистващите препарати се предоставят готови за употреба, то резултатите в сертификатите за проведен анализ или съответствие може да се приемат, но след успешно завършила квалификация на съответния доставчик.

4.36. В случаите, в които се извършва фумигация или дезинфекция с пара (напр. пари на водороден пероксид) на чистите помещения и свързаните с тях повърхности, то ефективността на използваните фумигационен агент и дисперсионна система трябва да бъде ясно представена и валидирана.

5. Оборудване

5.1. Трябва да бъде налично подробно писмено описание на дизайна на оборудването (включително диаграми на процесите и инструментариума, когато е приложимо). Това описание трябва да бъде част от първоначалната документация за квалификация и да се актуализира своевременно.

5.2. Изискванията за мониторинг на оборудването трябва да са посочени в Спецификацията на изискванията на потребителя (СИП) в началните етапи на разработването на процесите и да се потвърдят при квалификацията. Всички предупредителни сигнали, свързани с процесите или оборудването, трябва да се регистрират и да се оценят по отношение на тенденциите. Честотата на оценка на получените предупредителни сигнали се определя спрямо тяхната критичност (критичните предупредителни сигнали се анализират незабавно).

5.3. Доколкото е изпълнимо, оборудването, инсталациите и пособията се проектират и инсталират така, че да позволяват извършване на операции, поддръжка и ремонт извън чистите помещения. В случай че се налага извършване на поддръжка в самото чисто помещение и по тази причина не е възможно да се запазят установените нива на чистота и/или асептика, то трябва да се вземат предпазни мерки, като ограничаване достъпа до работната зона само до определен персонал, разработване на ясно разписани работни протоколи и процедури за поддръжка. Освен това следва да се обмисли извършването на допълнително почистване, дезинфекция и мониторинг на околната среда. В случай че се налага стерилизиране на оборудването, това следва да се извърши, когато е възможно, след приключване на повторното му сглобяване.

5.4. Процесът на почистване трябва да се валидира с цел доказване, че е в състояние да:

5.4.1. премахва всякакви остатъци или замърсители, които биха се отразили негативно на ефективността на използвания агент за дезинфекция;

5.4.2. свежда до минимум замърсяването на продукта с химикали, микроби и частици по време на процеса и преди дезинфекция.

5.5. При асептичните процеси трябва да се стерилизират и частите, които влизат в пряк и непряк контакт с продукта. Частите, които влизат в пряк контакт с продукта, са тези, през които преминава продуктът, като игли или помпи за пълнене. Частите, които влизат в непряк контакт с продукта, са онези части на оборудването, които не влизат в контакт с продукта, но е възможно да влязат в контакт с други стерилизирани повърхности, чиято стерилност е от решаващо значение за общата стерилност на продукта (напр. стерилизирани съдове за запушалки, водачи и други стерилизирани компоненти).

5.6. На цялото оборудване, като стерилизатори, системи за третиране на въздуха (вкл. филтриране на въздуха) и системи за вода, трябва да бъде извършена квалификация и да се подлага на мониторинг и планирана поддръжка. След приключване на поддръжката оборудването трябва да премине одобрение, преди да започне да се използва отново.

5.7. В случаите, в които трябва да се извърши непланирана поддръжка на оборудване от критично значение за стерилността на продукта, следва да се извърши и документирана оценка на потенциалното въздействие върху стерилността на продукта.

5.8. Конвейерната лента не трябва да преминава от помещението от клас „А“ или „В“ в производствена зона от по-нисък клас чистота на въздуха, освен ако не се стерилизира непрекъснато (напр. през стерилизационен тунел).

5.9. Броячите за частици, включително събирателните тръби за вземане на проби, трябва да бъдат квалифицирани. Препоръчаните от производителя спецификации трябва да се спазват по отношение на диаметъра на тръбите и радиусите на огъване. Обикновено тръбите не трябва да са по-дълги от 1 метър, освен ако не е обосновано друго, а броят на огъванията трябва да е сведен до минимум. За целите на класификацията трябва да се използват преносими броячи за частици с къси дължини на тръбите. При системите с еднопосочен въздушен поток трябва да се използват системи с изокинетични глави за вземане на проба. Те следва да бъдат правилно ориентирани и поставени възможно най-близо до критичната зона, за да се гарантира, че пробите са представителни.

6. Спомагателни съоръжения

6.1. Видът и степента на мерките за контрол, които се осъществяват върху спомагателните съоръжения, следва да са съизмерими с риска за качеството на продукта, свързан със съответното съоръжение. Въздействието трябва да се прецени чрез оценка на риска и да се документира като част от СКЗ.

6.2. По правило спомагателните съоръжения с по-висок риск са тези, които:

6.2.1. влизат в пряк контакт с продукта, напр. вода за измиване и изплакване, газове и пара за стерилизиране;

6.2.2. материали, които влизат в контакт и впоследствие стават част от продукта;

6.2.3. контактни повърхности, които влизат в контакт с продукта;

6.2.4. въздействат пряко върху продукта по друг начин.

6.3. Спомагателните съоръжения следва да се проектират, монтират, квалифицират, експлоатират, поддържат и мониторира по начин, който гарантира, че функционират съгласно очакванията.

6.4. Резултатите за критичните параметри и критичните характеристики за качество на високориските спомагателни съоръжения следва редовно да се подлагат на анализ на тенденциите, за да се гарантира, че функционалността на системата се поддържа на подходящо ниво.

6.5. Инсталационната документация за спомагателните съоръжения трябва да се съхранява през целия им жизнен цикъл. Тази документация трябва да включва актуални чертежи и схематични диаграми, списъци със строителни материали и спецификации на системата. По правило важната информация се отнася до характеристики, като:

6.5.1. посока на оттичане, наклон, диаметър и дължина на тръбите;

6.5.2. данни за резервоарите и съдовете;

6.5.3. клапани, филтри, сифони, точки за пробовземане и за потребление.

6.6. В чистите помещения не трябва да има тръби, канали и други спомагателни съоръжения. Ако това не може да се избегне, те трябва да са инсталирани по начин, който да предотвратява формирането на вдлъбнатини, неуплътнени отвори и повърхности, които са трудни за почистване. Инсталационното трябва да е такова, че да позволява почистване и дезинфекция на външните повърхности на тръбите.

Системи за вода

6.7. Системите за вода и разпределителните системи трябва да се проектират, конструират, монтират, пускат в експлоатация, квалифицират, мониторира и поддържат така, че да не се допуска микробиологично замърсяване и да се гарантира надежден източник на вода с подходящо качество. Следва да се вземат мерки за свеждане до минимум на риска от присъствие на частици, микробно/а замърсяване/пролиферация и ендотоксини/пирогени (напр. тръбите да са с такъв наклон, че да осигуряват пълно оттичане и да се избягват слепи краища). Когато в системата са включени филтри, трябва да се отдели специално внимание на мониторинга и поддръжката им. Получената вода трябва да отговаря на изискванията на актуалната монография от съответната фармакопея.

6.8. Системите за вода трябва да бъдат квалифицирани и валидирани, за да се поддържат подходящи нива на физичен, химичен и микробиологичен контрол, като се отчетат и въздействието на сезонните промени.

6.9. В тръбите, изграждащи водопроводната система, трябва да се поддържа силен воден дебит, за да се сведе до минимум рискът от микробна адхезия и развитието впоследствие на биофилми. Дебитът следва да се определи по време на квалификацията и да се следи редовно.

6.10. Водата за инжекции (ВИ) трябва да се произвежда от вода, която отговаря на спецификациите, определени в хода на квалификацията, и която се съхранява и разпространява по начин, свеждащ до минимум риска от развитие на микроби (напр. при постоянна циркулация при температура над 70 °C). Водата за инжекции трябва да се произвежда чрез дестилация или чрез процес по пречистване, еквивалентен на дестилацията. Това може да включва обратна осмоса, съчетана с други подходящи техники, като електродейонизация (EDI), ултрафилтрация или нанофилтрация.

6.11. В случаите, в които резервоарите за съхранение на ВИ са снабдени при отворите с хидрофобни филтри, задържащи бактерии, то самите филтри не следва да бъдат източник на замърсяване, а целостта им трябва да се подлага на проверка преди монтаж и след употреба. Трябва да се въведат мерки за контрол, за да се предотврати образуването на кондензация по филтъра (напр. чрез нагряване).

6.12. С цел свеждане до минимум на риска от образуване на биофилм системите за вода трябва да се стерилизират, дезинфекцират или регенерират при спазване на предварително определен график, а също и като коригиращо действие след евентуално получаване на резултати, които са извън граничните стойности или не отговарят на спецификациите. След дезинфекция на системата за вода с химични агенти трябва да се приложи валидирана процедура по изплакване/промиване. След извършване/о дезинфекция/регенериране водата трябва да се подложи на изпитване. Резултатите от изпитването за наличие на химични вещества трябва да бъдат одобрени преди системата за вода да започне да се използва отново, а резултатите за наличие на микробиологично замърсяване/ендотоксини трябва да се проверят за съответствие със спецификацията и да бъдат одобрени, преди да се премине към сертифициране/освобождение на партидите, произведени с вода от системата.

6.13. Трябва да се провежда редовен текущ химичен и микробиологичен мониторинг на системата за вода, за да се гарантира, че водата продължава да отговаря на фармакопейните изисквания. Нивата на предупреждение трябва да се основават на данните от първоначалната квалификация и след това периодично да се подлагат на преценка спрямо данни, получени при последващи процедури по реквалификация, рутинен мониторинг и проверки. Данните от текущия мониторинг трябва да се подлагат на анализ, за да се установи евентуално наличие на негативни тенденции във функционирането на системата. Програмите за вземане на проби трябва да отразяват изискваната на СКЗ, да включват всички изходи и точки на потребление и да се провеждат на точно определен интервал, за да се гарантира, че редовно се получават

за анализ представителни проби от водата. Плановете за вземане на проби трябва да се основават на данните от квалификацията, да предвиждат такива места за вземане на проби, при които може да възникнат най-лошите възможни случаи, и да гарантират, че всеки ден се взема поне една представителна проба от водата, използвана в производствения процес.

6.14. Отклоненията в границите на предупреждение трябва да се документират и анализират, както и да се включи проверка, която да установява дали отклонението е еднократно (изолирано) явление, или резултатите сочат негативна тенденция или влошаване състоянието на системата. Всяко отклонение, попадащо в границите за приемане на действия, трябва да се подложи на проверка, за да се установят вероятните първопричини и потенциалното въздействие върху качеството на продуктите и производствените процеси в резултат от използване на водата.

6.15. Системите за ВИ трябва да включват постоянен мониторинг на общ органичен въглерод (Total Organic Carbon, TOC) и проводимост, тъй като те дават по-добра представа за цялостното представяне на системата, отколкото ако се взимат единични проби. Местоположенията на сензорите трябва да се определят в зависимост от риска.

Пара, използвана като пряк стерилизиращ агент

6.16. Водата, която се подава към генератора за чиста пара, трябва да се пречиства по подходящ начин. Генераторите за чиста пара трябва да се проектират, квалифицират и експлоатират по начин, който гарантира, че качеството на получената пара отговаря на определените нива по отношение на химични агенти и ендотоксини.

6.17. Парата, използвана като пряк стерилизиращ агент, трябва да бъде с подходящо качество и да не съдържа примеси в количества, които биха причинили замърсяване на продукта или оборудването. При генераторите, които осигуряват чиста пара, използвана за пряка стерилизация на материали или повърхности, които влизат в контакт с продукта (напр. автоклави за стерилизация на поръзкни материали), парният кондензат трябва да съответства на актуалната монография за ВИ на съответната фармакопея (за парния кондензат не е задължително изпитването за микробно замърсяване). Трябва да се спазва подходящ график за вземане на проби, за да се гарантира, че редовно се получават за анализ представителни проби от чистата пара. Останалите аспекти, свързани с качеството на чистата пара, използвана за стерилизация, трябва да се оценяват периодично спрямо валидирани параметри. Тези параметри трябва да включват следното (освен ако не са налице основания за друго): некондензиращи газове, коефициент на сухота и прегрятоост.

Газове и вакуумни системи

6.18. Газовете, които влизат в пряк контакт с продукта/повърхностите на първичния контейнер, трябва да бъдат с подходящо качество по отношение на съдържанието на химични вещества, частици и микроби. Всички относими параметри, включително маслено и водно съдържание, трябва да бъдат точно определени, като се отчетат предназначението и вида на газа, дизайна на генериращата газ система и когато е приложимо, трябва да са в съответствие с актуалната монография на съответната фармакопея или с изискванията за качество на продукта.

6.19. Газовете, използвани при асептични процеси, трябва да се филтрират през стерилизиращ филтър (с номинален размер на порите от 0,22 µm) при точката на потребление. В случай че филтърът се използва на база партиди (напр. за филтриране на газ, използван при асептично дозиране на продукти) или като филтър при отвора на съд, в който се съдържа продуктът, то филтърът се подлага на изпитване за цялост, а резултатите се анализират като част от процеса по сертифициране/освобождаване на партидите. В случай че след крайния стерилизиращ филтър се намират тръбопроводи или тръбни системи за пренос, то те трябва да се стерилизират. Когато в процеса се използват газове, периодично при точката на потребление се провежда микробен мониторинг на газа.

6.20. Когато обратният поток от вакуумните системи или системите под налягане може да породи потенциален риск за продукта, трябва да е (са) налице механизъм(и) за предотвратяване на такъв обратен поток, докато вакуумната система или системата под налягане е изключена.

Системи за нагряване и охлаждане и хидравлични системи

6.21. Основните елементи от оборудването, свързано с хидравлични, нагряващи и охлаждащи системи, по възможност трябва да се намират извън помещението за пълнене. Трябва да са налице подходящи мерки за контрол, за да се предотврати изтичане и/или кръстосано замърсяване, свързано с течностите в системите.

6.22. Всички евентуални течове от тези системи, представляващи риск за продукта, трябва да могат да бъдат своевременно установявани (напр. чрез индикаторна система за изтичане).

7. Персонал

7.1. Производителят трябва да осигури наличието на достатъчен персонал с подходяща квалификация, преминал подходящо обучение и с подходящ опит в производството и изпитването на стерилни продукти, относими към всяка от прилаганите производствени технологии в обекта, за да се гарантира спазване на изискванията за ДПП при производството и работата със стерилни продукти.

7.2. В чистите помещения трябва да присъства само необходимият персонал. Максималният брой оператори в чистите помещения трябва да бъде определен, документиран и контролиран в процеса на работа, включително при извършване на дейностите по квалификация и симулиране на асептичен процес, така че да не се допусне компрометиране на осигуряването на стерилност.

7.3. Целият персонал, който има достъп до чистите помещения, включително ангажираният с почистване, поддръжка и мониторинг на помещението, трябва да преминава редовни обучения, проверки за пригодност на работното облекло и оценяване по всички теми от значение за правилното производство на стерилни продукти. Тези обучения трябва да включват основни познания по микробиология и хигиена, като е необходимо да се отдели внимание на практиките в чистите помещения, контрола на замърсяването, асептичните техники и защитата на стерилните продукти (за операторите с достъп до помещения от клас „В“ и/или извършващи дейности в помещения от клас „А“), както и познания за потенциалното влияние върху безопасността на пациента, ако продуктът е с нарушена стерилност. Нивото на обучение трябва да бъде съобразено с критичността на зоната, в която работи конкретният персонал, и функциите, които се изпълняват.

7.4. Персоналът, който има достъп до зони от класове на чистота „А“ и „В“, трябва да бъде обучен относно правилата за ползване на асептично работно облекло и прилагането на асептични работни практики. Спазването на процедурите за асептично работно облекло трябва да бъде потвърдено чрез първоначално и периодично оценяване, провеждано най-малко веднъж годишно, което да включва както визуална оценка, така и такава за наличие на микроби (като се контролират най-малко следните места: пръстите на ръкавиците, предмишниците, гърдите и качулката (лицева маска/лицев щит) (вж. т. 9.30 относно граничните стойности). Достъп на лица без осъществяване на надзор върху тях до зони от класове „А“ и „В“, където се извършват или предстои да се извършат асептични операции, се допуска само за членове на персонала с необходимата квалификация, преминали оценка на работното облекло и участвали в успешно проведено симулиране на асептичен процес.

7.5. Неквалифициран персонал не трябва да влиза в чисти помещения от клас „В“ или клас „А“, докато в тях се извършва процес. Ако това се налага в извънредни случаи, производителите трябва да разполагат с процедури, описващи процеса за допускане на неквалифициран персонал в зони от класове „А“ и „В“. Упълномощен представител на производителя трябва да осъществява надзор върху неквалифицирания персонал по време на престоя му в тези зони и да оценява как извършваните през този период дейности се отразяват върху чистотата на зоните. Достъпът на неквалифицирания персонал трябва да се оценява и документира в съответствие с фармацевтичната система по качество.

7.6. Трябва да бъде въведена система, която да позволява отнемане правото на представители на персонала да извършват дейност в чистите помещения или да имат достъп до тези помещения без осъществяване на надзор върху тях, която да е базирана на резултати от текущата оценка и/или идентифицирането на неблагоприятни тенденции, свързани с надзора върху персонала, и/или в резултат на направени заключения след неуспешно симулиране на асептичен процес. Ако операторът получи забрана за извършване на дейност, той следва да премине повторно обучение и квалифициране, преди да бъде допуснат до участие в асептични дейности. Повторното квалифициране на оператори за достъп до помещения от клас „В“ или извършване на дейност в помещения от клас „А“ трябва да включва и участие в успешно проведено симулиране на асептичен процес.

7.7. Спазването на високи стандарти на лична хигиена е от основно значение за предотвратяване внасянето или повишаването на риска от внасяне на микробно замърсяване. Персоналът, участващ в производството на стерилни продукти, трябва да бъде инструктиран да съобщава за всякакви специфични здравословни състояния или заболявания, които може да доведат до отделянето на необичаен брой или вид замърсители в чистите помещения, като достъпът на такива лица до чистите помещения не трябва да се разрешава. Здравните изисквания и действията, които следва да се предприемат по отношение на персонала, носещ потенциални микробиологични рискове, се определят от компетентно лице и се разписват в процедури.

7.8. В чистите помещения не се допуска персонал, ангажиран в обработката на човешки или животински тъканни материали или на култури от микроорганизми, които не се използват в текущия производствен процес. Не се допуска и персонал, зает с дейности, които може да окажат негативно въздействие върху качеството на продукта (напр. микробно замърсяване), освен ако не са приложени и документирани ясни и ефективни процедури за обеззаразяване на персонала и правилно влизане в чистите помещения.

7.9. В чистите помещения не се допуска носене на ръчни часовници, косметика, бижута и други лични вещи, като мобилни телефони или други предмети. В чистите помещения е възможно да се допусне използване на електронни устройства, като мобилни телефони и таблети, осигурени от производителя, единствено при условие, че въпросните устройства са с подходящ дизайн, позволяващ да бъдат почиствани и дезинфекцирани съобразно класа на помещението, в което се намират. Начинът на използване и дезинфекция на подобни устройства трябва да е разписан в СКЗ.

7.10. Работното облекло за чистите помещения и начинът за измиване на ръцете трябва да са в съответствие с процедури, разработени с цел съвпадение до минимум на замърсяването на облеклото в чистите помещения и/или пренасянето на замърсители в чистите зони.

7.11. Облеклото и качеството на материята, от която е изработено, трябва да са подходящи за производствените процеси и класа чистота на работната среда. Облеклото трябва да се носи така, че да предпазва продукта от замърсяване. Когато е необходимо облекло, което да осигурява защита на оператора от продукта, то трябва да е такава, че да не компрометира защитата на продукта от замърсяване. Облеклото

трябва да преминава визуална проверка за чистота и цялост непосредствено преди и след обличане. Целостта на облеклото трябва да се проверява и при излизане от работното помещение. Стерилизираното облекло и средствата за защита на очите трябва да са преминали стерилизационния процес, да се използват в рамките на определените експлоатационен срок, като преди употреба опаковката им трябва да е преминала визуална инспекция, за да се гарантира целостта ѝ. Облеклото за многократно използване (включително средствата за защита на очите) трябва да бъде подменено, ако се установи увреждане или при спазване на определена по време на квалификацията честота. При квалификацията на облеклото трябва да се отчетат резултатите от всички необходими тествания, включително за потенциално увреждане на облеклото, което не може да се установи само с визуална инспекция.

7.12. Облеклото трябва да бъде избрано така, че да е сведено до минимум отделянето на замърсители при движенията, извършвани от оператора.

7.13. Описание на необходимото облекло за всеки клас помещения

7.13.1. Клас „В“ (включително при осъществяване на достъп до/интервенция в клас „А“): преди да се постави работното облекло трябва да се носят подходящи дрехи, предназначени за ползване под стерилизиран костюм (вж. т. 7.14). Работещите в помещението от този клас носят стерилни неталкирани каучукови или пластмасови ръкавици, докато обличат стерилизираното облекло. Носи се стерилна качулка, която да покрива всички окосмени области (включително брада и мустаци), а ако качулката е отделена от останалата част на облеклото, то тя се подпъхва под яка на стерилния костюм. Трябва да се носи стерилна маска за лице и стерилни средства за защита на очите (напр. защитни очила), за да се покрие цялото лице и да се предотврати отделянето на пръски и частици. Носят се стерилни чорапи и обувки (напр. гамаши). Краищата на панталоните трябва да са подпъхнати в чорапите/обувките. Ръкавите трябва да са подпъхнати във втори чифт стерилни ръкавици, поставени над чифта, носен при поставяне на облеклото. Защитното облекло трябва да е с минимална способност да отдели влакна или частици и да е в състояние да задържа частиците, отделени от тялото. В процеса на квалификацията трябва да се оцени ефективността на облеклото по отношение предотвратяването на отделянето на частици и задържането на частици. Облеклото трябва да се опакова и съгва по начин, който позволява на операторите да го обличат, без да влизат в контакт с външната му повърхност, както и да се предотврати допир на облеклото с пода.

7.13.2. Клас „С“: задължително е покриването на косата, брадата и мустаците. Костюмът трябва да е от една или две части, като краищата на ръкавите и краколите да завършват с ластични пристягания и да има висока яка, пристегната по врата, и подходящи обувки или гамаши. Облеклото трябва да свежда до минимум отделянето на влакна и частици.

7.13.3. Клас „D“: задължително е покриването на косата, брадата и мустаците. Носи се обикновено предпазно облекло и подходящо дезинфекцирани обувки или покривни гамаши. Трябва да се предприемат подходящи мерки за избягване навлизането на замърсяване от зони извън чистите помещения.

7.13.4. Когато в помещенията от класове „С“ и „D“ се извършват дейности, които в СКЗ са определени като криещи риск от внасяне на замърсяване, може да се въведе изискване за поставяне на допълнително облекло, включително ръкавици и маска за лице.

7.14. Поставянето на облеклото за чистите помещения следва да се извършва в съблекални с подходящ клас на чистота, за да се гарантира запазване чистотата на облеклото. Външното облекло, включително чорапите (изключение са прави за лично бельо), не трябва да се внася в съблекалня, водеща директно към помещението от класове „В“ или „С“. Преди да влезе в съблекалните, водещи към помещението от класове „В“ и „С“, операторът трябва да носи работен костюм от една или две части, покриващ цялата дължина на ръцете и краката, и чорапи, също предоставени от производствения обект, покриващи ходилата. Работните костюми и чорапи не трябва да поразят риск от замърсяване на зоната за поставяне на работно облекло или производствения процес.

7.15. Всеки оператор, който осъществява достъп до зони от класове „В“ и „А“, трябва при всяко влизане да бъде облечен в чисто, стерилизирано защитно облекло (включително средства за защита на очите и маска) с подходящ размер. Максималният период, в който по време на една работна смяна може да се носи стерилизираното работно облекло, преди да бъде подменено, се определя като част от процедурата по квалификацията на облеклото.

7.16. По време на операциите ръкавиците трябва редовно да се дезинфекцират. Облеклото и ръкавиците трябва незабавно да се сменят, ако бъдат повредени или поразят някакъв риск от замърсяване на продукта.

7.17. Дрехите за чисти зони за многократно употреба трябва да се почистват в перално помещение, подходящо отделено от производствените операции, които се използва квалифициран процес, гарантиращ, че облеклото не се поврежда и/или замърсява от влакна или частици по време на многократно изпиране. Използваните перални съоръжения не трябва да създават риск от замърсяване или кръстосано замърсяване. Неправилното боравене и използване на дрехите може да увреди тъканите им и да повиши риска от отделяне на частици. След изпиране и преди опаковане облеклото трябва да се инспектира визуално за повреди и визуална цялост. Дейностите по управление на работното облекло трябва да бъдат оценявани в рамките на програмата за изпитване за годност на облеклото, с включване на възможно най-голям брой цикли на изпиране и стерилизация.

7.18. Всички дейности в чистите зони, които не са от критично значение за производствения процес, трябва да бъдат сведени до минимум, особено по време на асептичните операции. Персоналът трябва да извършва бавни, контролирани и методични движения, за да се избегне излишното разпръскване на частици и микроорганизми в резултат на повишена двигателна активност. Операторите, които извършват асептични операции, трябва да прилагат подходящи асептични техники по време на работата, за да не се допускат промени в движението на въздуха, което от своя страна може да доведе до проникване на въздух в критичната зона с по-ниско качество. Движенията в близост до критичната зона трябва да бъдат ограничени и да не се допуска възпрепятстване на движението на еднопосочния въздушен поток (първи въздух). Прегледът на тестовите за визуализация на въздушния поток трябва да бъдат част от програмата за обучение на персонала.

8. Производствени и специфични технологии

Крайно стерилизирани продукти

8.1. Подготовката на компонентите и материалите трябва да се осъществява в чисто помещение, отговарящо най-малко на клас „D“, за да се ограничи рискът от замърсяване с микроби, ендотоксини/пирогени и частици, така че продуктът да бъде подходящ за стерилизация. Когато е налице висок или необичаен риск от замърсяване на продукта с микроби (например поради това, че продуктът активно поддържа микробното развитие или трябва да бъде държан за дълъг период преди стерилизация, или дейности с продукта се извършват в незатворени съдове), производството се извършва в среда най-малко от клас „С“. Приготвянето на мази, кремове, суспензии и емулсии трябва да се извършва в среда клас „С“ преди крайната стерилизация. Конкретни насоки относно крайно стерилизирани ветеринарномедицински продукти са представени в глава трета, раздел I.

8.2. Контейнерите и компонентите от първичната опаковка трябва да се почистват чрез валидирани процеси, за да се гарантира подходящ контрол на замърсяването с частици, ендотоксини/пирогени и микробно съдържание.

8.3. Пълненето на продуктите, подлежащи на крайна стерилизация, се осъществява в работна среда, отговаряща най-малко на клас „С“.

8.4. Когато СКЗ указва, че продуктът е подложен на повишен риск от замърсяване от околната среда, например когато операцията „пълнене“ протича бавно, контейнерите са с широки гърла или по необходимост в продължение на няколко секунди са оставени отворени преди да бъдат затворени, е необходимо процесът „пълнене“ да се осъществява в работна среда от клас „А“ при фонова среда най-малко от клас „С“.

8.5. Обработването на насипен разтвор при възможност трябва да включва етап на филтриране с филтър, задържащ микроорганизмите, за да се понижат нивата на бионатоварване и на частици преди дозиране в крайните опаковки, като трябва да бъде определен максимално допустим времеви интервал между приготвянето на разтвора и дозирането.

8.6. В таблица 3 са посочени примери за операциите, които следва да се извършват в помещенията с различен клас.

Таблица 3. Примери за операциите и класовете помещения при извършване на дейности по приготвяне и обработка на продукти с крайна стерилизация

Клас „А“	- Пълнене на продукти при повишена степен на риск.
Клас „С“	- Приготвяне на разтвори при повишена степен на риск. - Пълнене на продукти.
Клас „D“	- Приготвяне на разтвори и компоненти за последващо пълнене.

Асептично приготвяне и обработка

8.7. Асептичният процес трябва да бъде ясно определен. Рисковете, свързани с асептичния процес, както и изискванията във връзка с това, трябва да се идентифицират, подложат на оценка и подходящо контролират. В СКЗ на производствения обект трябва ясно да са указани критериите за приемане на тези мерки за контрол, изискванията за мониторинг и анализ на ефективността им. Методите и процедурите за контрол на тези рискове трябва да се опишат и прилагат. Приемливите остатъчни рискове трябва да се документират официално.

8.8. При подготовката на асептичната среда по време на всички етапи от обработката (включително етапите преди и след стерилизация на насипния продукт) и до затварянето на продукта в крайния контейнер трябва да се вземат предпазни мерки за свеждане до минимум на замърсяването с микроби, ендотоксини/пирогени и частици съгласно СКЗ на обекта. В чистите помещения трябва да бъде сведено до минимум наличието на материали, отделящи частици и власинки.

8.9. При възможност трябва да се обмисли използването на оборудване, като бариерни системи за ограничаване на достъпа, изолатори или други системи, за да се намали необходимостта от критична намеса в помещенията от клас „А“, както и за да се сведе до минимум рискът от

замърсяване. Удачно е да се обмисли и въвеждането на роботизирани системи и автоматизация на процесите, за да се елиминира необходимостта от критична човешка намеса (напр. тунел със суха топлина, автоматизирано зареждане на лиофилизатора, стерилизация на място).

8.10. В таблица 4 са посочени примери за операциите, които следва да се извършват във фоновите среди с различен клас.

Таблица 4. Примери за операциите и класовете помещения при извършване на дейности по приготвяне и обработка на продукти

Клас „А“	<ul style="list-style-type: none"> – Асептичен монтаж на оборудването за пълнене. – Свързвания, извършвани в асептични условия (при наличие на стерилизирани, непокрита повърхности, които влизат в контакт с продукта) след крайния стерилизиращ филтър. При всяка възможност тези връзки трябва да се стерилизират на място с пара. – Асептично добавяне на компоненти и смесване. – Зареждане на стерилния насипен продукт, контейнерите и запушалките. – Изваждане и охлаждане на незащитени (напр. без опаковка) материали от стерилизатора. – Поставяне и придвижване на незащитени първични опаковъчни компоненти по линията за асептично дозиране. – Асептично пълнене, запечатване на контейнери (като ампули), затваряне на флакони, пренасяне на отворени или частично затворени флакони. – Зареждане на лиофилизатор.
Клас „В“	<ul style="list-style-type: none"> – Фонова среда за клас „А“ (когато не се използва изолатор). – Придвижване или поставяне на защитено от околната среда оборудване, компоненти и помощни елементи за въвеждането им в клас „А“.
Клас „С“	<ul style="list-style-type: none"> – Подготовка на разтвори за филтриране, включително взимане на проби, претегляне и разпределяне на изходните суровини.
Клас „D“	<ul style="list-style-type: none"> – Почистване на оборудване. – Боравене с компоненти, оборудване и принадлежности след почистване. – Сглобяване, в условията на въздушен поток, преминал през HEPA филтър, на почиствените компоненти, оборудване и принадлежности преди стерилизацията им. – Сглобяване на затворена и стерилизирана система за еднократна употреба с използване на същински стерилни конектори.

8.11. При стерилните продукти, чиято крайна фармацевтична форма не позволява филтриране, трябва да се обърне внимание на следното:

8.11.1. всяко оборудване, което влиза в контакт с продукти или компоненти, трябва да се стерилизира преди употреба;

8.11.2. всички суровини и междинни продукти трябва да се стерилизират и добавят по асептичен начин;

8.11.3. насипните разтвори или междинни продукти трябва да се стерилизират.

8.12. Разопаковането, монтирането и подготовката на стерилизираното оборудване, компоненти и помощни елементи, които влизат в пряк или косвен контакт с продукта, трябва да се третират като асептични процеси и да се извършват в помещение от клас „А“ с фонова среда от клас „В“. Монтирането на линията за дозиране и пълненето на стерилния продукт трябва да се третират като асептични процеси и да се извършват в помещение от клас „А“ с фонова среда от клас „В“. В случаите, в които се използва изолатор, фоновата среда трябва да съответства на изискванията в т. 4.20.

8.13. Приготвянето и пълненето на стерилни продукти като мази, кремове, суспензии и емулсии, се извършва в помещения от клас „А“ при фонова среда от клас „В“, когато продуктът и компонентите са изложени на въздействието на средата, а продуктът не подлежи на последващо филтриране (чрез стерилизиращ филтър) или на крайна стерилизация. В случаите, в които се използва изолатор или бариерни системи за предотвратяване на достъпа, фоновата среда трябва да съответства на изискванията в т. 4.20.

8.14. Асептичните свързвания трябва да се извършват в помещение от клас „А“ при фонова среда от клас „В“, освен ако впоследствие не бъдат стерилизирани на място или изпълнени със същински стерилни конектори, които свеждат до минимум потенциала от замърсяване от непосредствената среда. Същинските стерилни конектори трябва да са така проектирани, че да намаляват риска от замърсяване.

В случаите, в които се използва изолатор, фоновата среда трябва да съответства на изискванията в т. 4.20. Асептичните връзки трябва да се подложат на подходяща оценка, а ефективността им да се потвърждава. Изискванията относно същинските стерилни конектори са представени в т. 8.129 и т. 8.130.

8.15. Асептичните манипулации (включително несъщинските устройства за стерилни връзки) трябва да се сведат до минимум чрез прилагане на инженерни решения, като предварително сглобено и стерилизирано оборудване. При всяка възможност тръбите и оборудването, които влизат в контакт с продукта, трябва да бъдат предварително сглобени и стерилизирани на място.

8.16. Трябва да е изготвен и одобрен списък с допустими и квалифицирани интервенции, както обичайни, така и коригиращи, които може да се извършват по време на производство (вж. т. 9.34). Интервенциите трябва да бъдат внимателно разработени, за да се гарантира, че рискът от замърсяване на околната среда, процеса и продукта ефективно е сведен до минимум. При процеса по проектиране на интервенциите трябва да се отчете евентуалното въздействие върху въздушния поток и критичните повърхности и продукти. При всяка възможност трябва да се използват технологични решения, за да се сведе до минимум влизането на оператори по време на интервенцията. Винаги трябва да се спазва асептична техника, включително надлежно да се използват стерилни инструменти за манипулации. Процедурите, при които се изброяват видовете обичайни и коригиращи интервенции и начинът им на изпълнение, първоначално трябва да се подложат на оценка посредством принципите за управление на риска и симулиране на асептичен процес, след което да се поддържат актуални. Неквалифицирани интервенции са допустими само в извънредни обстоятелства при четане на рисковете, свързани с интервенцията, и след одобрение от звеното, отговорно за качеството. Детайлите от проведената интервенция трябва да се подложат на оценка на риска, да се документират и изцяло да се проверят в съответствие с ФСК на производителя. Неквалифицираните интервенции трябва да се оценят цялостно от отдела по качеството и да се вземат предвид при обработката на партидите.

8.17. Интервенциите и прекъсванията трябва да се вписват в партидната документация. Прекъсванията или интервенциите, настъпили при всяка производствена линия, трябва да бъдат подробно описани в партидната документация, като се посочат съответният час, продължителността на събитието и участвалите оператори (вж. т. 9.34).

8.18. Продължителността на всеки аспект от асептичната подготовка и следващите дейности трябва да бъде сведена до минимум и ограничена до определен и валидиран максимален период, включително:

8.18.1. допустимото време на престой между почистването, изсушаването и стерилизирането на оборудването, компонентите и контейнерите;

8.18.2. допустимото време на престой на стерилизираното оборудване, компоненти и контейнери преди употребата им и по време на напълване/сглобяване;

8.18.3. допустимото време на престой преди използване на обеззаразена среда като бариерна система за ограничаване на достъпа или изолатор;

8.18.4. времето от започване приготвянето на продукта и стерилизирането му или филтрирането му през филтър, задържащ микроорганизми (ако е приложимо), до края на процеса на асептично пълнене; за всеки продукт трябва да е предвидено максимално допустимо време, което да отчита състава му и определения начин за съхранение;

8.18.5. допустимото време на престой на стерилизиран продукт преди напълване;

8.18.6. продължителността на асептичния процес;

8.18.7. времето за дозиране.

8.19. Асептичните операции (вкл. симулациите на асептичен процес) трябва да се подлагат на редовно наблюдение от персонал със специфичен опит в асептичните процеси, за да се провери дали операциите се изпълняват правилно, включително поведението на оператора в чистото помещение, и да се предприемат мерки при установяване на неподходящи практики.

Завършване на производството на стерилни продукти

8.20. Отворените контейнери от първичната опаковка трябва да се поддържат в условия от клас „А“ с подходяща фонова среда спрямо технологията, описана в т. 4.20. За частично затворени флакони или предварително напълнени спринцовки вж. т. 8.126.

8.21. За затваряне на първичните опаковки (крайните контейнери) трябва да се използват подходящи валидни методи.

8.22. При контейнерите, затворени посредством запояване, напр. чрез „бластване, пълнене и запечатване“, „формоване, пълнене и запечатване“, при малки и големи по обем контейнери с ВМП за парентерално приложение и стъклени или пластмасови ампули, критичните параметри и променливи, които оказват въздействие върху целостта на запояването, трябва да се подлагат на оценка, контролират ефективно и проследяват по време на операциите. Стъклените ампули, опаковките, получени чрез „бластване, пълнене и запечатване“, и контейнерите с малък обем (≤ 100 ml), затворени посредством запояване, се подлагат 100 % на изпитвания за цялост, като се използват валидирани методи. При контейнерите с голям обем (>100 ml), затворени посредством запояване, може да се допусне намалено вземане на проби, когато са налице научнообосновани съображения и данни, които демонстрират последователността на съществуващия процес и високото ниво на контрол, упражнявано над процеса. Визуалната инспекция не се счита за приемлив метод за проверка на целостта.

8.23. Когато при продуктите се използват технологии, различни от запояване, трябва да се вземат проби, които да се проверяват за цялост при спазване на валидирани методи. Честотата на изпитването трябва да се основава на познанието на използваните контейнер и система за затваряне и натрупания опит с тях. Трябва да се следва научнообоснован план за пробовземане. Размерът на пробите трябва да се определя спрямо информация, като управление на доставчиците, спецификации на опаковъчните материали и познание на процеса.

8.24. Контейнерите, затворени под вакуум, трябва да се проверяват за поддържане на вакуума след предварително определен период, преди сертифициране/освобождаване на партидата и по време на срока ѝ на годност.

8.25. При валидирането за цялост на затварянето на контейнерите трябва да се отчетат евентуалните изисквания за транспорт и доставка, които може да окажат отрицателно въздействие върху целостта на контейнера (напр. при декомпресия или екстремни температури).

8.26. В случаите, в които оборудването, използвано за поставяне на капачките на контейнерите, може да генерира големи количества нежизнеспособни частици, то трябва да се вземат мерки за предотвратяване на замърсяването с частици, например оборудването да бъде разположено във физически отделена зона, снабдена с подходящи пособия за изтегляне на въздух.

8.27. Поставянето на капачки на асептично напълнени флакони продукти може да бъде извършено като асептичен процес, използващ стерилизирани капачки, или като чист процес извън асептичната зона. При възприемане на втория от двата подхода флаконите трябва да бъдат защитени в условия от клас „А“ до момента, в който бъдат изнесени от зоната за асептични операции, а след това флаконите, затворени със запушалки, трябва да бъдат защитени чрез въздушен поток от клас „А“ до поставяне на капачката. В този случай фоновата среда на въздушния поток от клас „А“ трябва най-малкото да отговаря на изискванията на клас „D“. В случаите, в които капачките се поставят чрез ръчен процес, същият следва да се изпълнява в условия от клас „А“ – или в подходящо проектиран изолатор, или в помещение от клас „А“ с фонова среда от клас „B“.

8.28. В случаите, в които поставянето на капачки на асептично напълнени продукти се изпълнява като чист процес в условията на клас „А“, флаконите с липсващи или разместени запушалки не трябва да бъдат допускани за затваряне с капачки. За тази цел трябва да са въведени квалифицирани автоматизирани методи за установяване височината на запушалките.

8.29. Ако в станцията за затваряне с капачки е необходима човешка намеса, трябва да се вземат подходящи технологични и организационни мерки за предотвратяване на прекия контакт с флаконите и за свеждане до минимум на замърсяването. Барьерните системи за ограничаване на достъпа и изолаторите могат да бъдат полезни за осигуряване на необходимите условия.

8.30. Всички напълнени контейнери с продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират поотделно за външно замърсяване или други дефекти. В процеса на квалификация въз основа на риска и опита следва да се разработи класификация на дефектите със съответното ниво на критичност на всеки от тях. Задължително се вземат предвид фактори като потенциалното въздействие на дефекта върху пациента и начинът на приложение. Различните типове дефекти трябва да се категоризират, а състоянието на партидата като цяло да се подложи на анализ. Партиди, при които е установено необичайно количество на дефекти в сравнение с обичайния брой дефекти, характерен за процеса (въз основа на рутинни данни и данни за тенденциите), трябва да се подложат на проверка. Трябва да се създаде и поддържа библиотека на дефектите, която да включва всички познати класове дефекти. Библиотеката на дефектите следва да се използва при обучение на персонала, зает с производството и осигуряването на качеството. При последващо пробовземане и инспекции на контейнерите не трябва да се установяват критични дефекти. В случай че впоследствие бъдат установени критични дефекти, трябва да се извърши проучване, тъй като това показва вероятна неефективност на първоначалната проверка.

8.31. В случаите, в които инспекцията е ръчна, тя трябва да се извършва при подходящи контролирани условия на осветление и фонова среда. Честотата на инспекциите следва да се контролира и да е квалифицирана. Операторите, отговорни за инспекциите, трябва да преминават обучение за провеждане на визуални инспекции (напр. когато носят коригиращи лещи, ако по време на работа носят такива) най-малко веднъж годишно. Обучението трябва да се проведе с подходящи проби от наборите в библиотеката за дефекти, като се обърне внимание на най-лошите възможни случаи (напр. време за провеждане на инспекцията, скорост на движение на линията, когато продуктът се прехвърля от оператора към конвейерна система, обем на контейнера и умора), като следва да се обсъди и необходимостта от проверка на зрението. Факторите, които може да отвлекат вниманието на операторите, трябва да са сведени до минимум и в хода на инспекцията трябва да се правят частички почивки с достатъчна продължителност.

8.32. В случай че се използват автоматизирани методи за инспекция, процесите трябва да се валидират, за да се докаже, че успяват да регистрират познатите дефекти (които може да засегнат качеството или безопасността на продукта) и най-малкото се равняват на ръчната инспекция или я превъзхождат. Ефективността на работа на оборудването трябва да се проверява, като се използват представителни мостри с дефекти преди започване на работа, както и на редовни интервали в хода на инспекцията на партидата.

8.33. Резултатите от инспекцията се документират, а видовете и броят дефекти се анализират за наличие на тенденции. Честотата на отхвърляне на продукти при различните видове дефекти също трябва да се анализира за наличие на тенденции, като се използват статистически принципи. При установяване на неблагоприятни тенденции като част от разследването трябва да се направи и оценка на въздействието им върху продукти, които вече са на пазара.

Стерилизация

8.34. При всяка възможност готовият продукт трябва да се подлага на крайна стерилизация чрез валидиран и контролиран стерилизационен процес, тъй като това дава по-голяма гаранция за стерилност, отколкото валидиранят и контролиран процес на стерилно филтриране и/или асептична обработка. В случаите, в които не е възможно продуктът да се подложи на крайно стерилизиране, с оглед повишаване на гаранцията за стерилност и в комбинация с асептичния процес, следва да се обмисли възможността за извършване на крайна термична обработка след асептичната такава.

8.35. Изборът, проектирането и местоположението на оборудването и цикълът/програмата, използвани за стерилизация, трябва да се основават на научни принципи и данни, които демонстрират възпроизводимост и надеждност на процеса на стерилизация. Всички параметри трябва да се определят предварително, а когато става дума за критични такива, те трябва да се контролират, мониторира и документират.

8.36. Всички процеси по стерилизация трябва да се валидират. При изследванията за валидиране трябва да се отчетат съставът на продукта, условията на съхранение, максималната продължителност от време между началото на приготвяне на продукта или материала, подлежащ на стерилизиране, и стерилизирането му. Преди да бъде възприет какъвто и да е процес по стерилизиране, трябва да се валидира доколко въпросният процес е подходящ за продукта и оборудването, както и да се валидира способността му последователно да постига необходимите условия за стерилизиране във всички части на всеки възможен продукт, определено количество от който се подлага на стерилизация, най-вече чрез физични измервания, а когато е подходящо – и чрез биологични индикатори (БИ). За да бъде стерилизацията успешна, цялото количество продукт, както и повърхностите на оборудването и компонентите трябва да бъдат подложени на необходимото въздействие, а процесът на стерилизация трябва да бъде така разработен, че да гарантира постигане на това условие.

8.37. Специално внимание трябва да се обърне, когато възприетият метод на стерилизация не е описан в действащо издание на фармакопея или когато методът се прилага по отношение на продукти, които не са обикновени водни разтвори. Винаги когато е възможно, трябва да се използва топлинна стерилизация.

8.38. За всички процеси по стерилизация трябва да се валидират и периодично ревалидират определените количества от продукта, които се поставят за стерилизация. Като част от цялостната стратегия по валидиране трябва да се определят максимални и минимални количества продукт, който се поставя за стерилизация.

8.39. Пригодността на стерилизационния процес трябва да се преглежда и проверява на предварително определени интервали в зависимост от риска. Ревалидирането на циклите за топлинна стерилизация трябва да се извършва най-малко веднъж годишно при зареждане с количество продукт, което се счита за оптимално. Честотата на валидиране на останалите модели на зареждане трябва да бъде спрямо посоченото в СКЗ.

8.40. Трябва да се определят рутинните работни параметри, които да се спазват при всички стерилизационни процеси, например физични параметри и модели на зареждане.

8.41. Трябва да са въведени механизми, чрез които да се установяват стерилизационни цикли, които не отговарят на валидираните параметри. Всеки случай на неуспешна стерилизация или стерилизация, която се отклонява от валидираните процеси (напр. по-дълги или по-къси цикли на нагряване), трябва да се подлага на проверка.

8.42. Поставянето на подходящи БИ на определени позиции се разглежда като допълнителен метод, който е от помощ за валидирането на стерилизационния процес. Съхраняването и използването на БИ следва да бъде съгласно утвърдени от производителя инструкции. В случай че БИ се използват за подпомагане на валидирането и/или за проследяване на процеса на стерилизация (напр. с етиленов оксид), позитивните контроли трябва да се проверяват след всеки цикъл на стерилизация. Ако се използват БИ, трябва да се осигурят стриктни мерки за сигурност,

за да се избегне микробен пренос от тях в производството или в процесите по изпитване. Сами по себе си резултатите от БИ не следва да вземат превес над други критични параметри и елементи от дизайна на процеса.

8.43. Важно е БИ да бъдат надеждни. За да не се компрометира качеството на БИ, доставчиците им трябва да бъдат квалифицирани, а условията на съхранението им да се контролират. Преди да се премине към употреба на нова партида/серия, трябва да се установят популацията, чистотата и видът на индикаторния микроорганизъм на партидата/серията. По отношение на останалите параметри като D-стойност и Z-стойност обикновено може да се използва сертификатът за партидата, предоставен от одобрения доставчик.

8.44. Трябва да има ясни процедури за разграничаване на продуктите, оборудването и компонентите, които не са стерилизирани, от тези, които са преминали през стерилизацията. Оборудване, като кутии или табели, използвани за пренос на продукт, друго оборудване и/или компоненти, трябва да се обозначават ясно с етикет (или да има възможност за електронно проследяване), върху който са посочени наименованието на продукта, партидният му номер и указание за това дали е стерилизиран, или не. Указанието за преминатия етап на стерилизация може да е запис от автоматичното устройство на автоклава или индикатор за радиация, за да се удостоверят, че партидата (или материал от партидата, компонент или оборудване) е преминала стерилизацията. Тези индикатори обаче сочат само, че е извършен процес на стерилизация. Те не указват, че продуктът е стерил, нито че е постигнато нужното ниво на осигуряване на стерилност.

8.45. Записи от процеса на стерилизация се водят за всеки стерилизационен цикъл. Всеки цикъл трябва да има уникален идентификационен номер. Стерилизационните цикли трябва да бъдат прегледани и одобрявани като част от процедурата по сертифициране/освобождение на партидата.

8.46. Когато е необходимо, материалите, оборудването и компонентите трябва да се стерилизират чрез валидиран метод, подходящ за съответния материал. След стерилизацията трябва да се осигури адекватна защита, за да не се допуска повторно замърсяване. Когато стерилизираните елементи не се използват непосредствено след стерилизацията, те трябва да се съхраняват в добре затворена опаковка и да се определи максималното време на престой. Когато е обосновано, компонентите, опаковани с многослойна стерилна опаковка, не е задължително да се съхраняват в чисто помещение, при условие че целостта и изпълнението на стерилната опаковка позволяват компонентите да бъдат лесно дезинфекцирани при пренос от операторите към клас „А“ (напр. като се използват няколко стерилни покрития, които могат да се премахват при всеки пренос от помещението с по-нисък клас чистота към такова с по-висок). В случаите, в които защитата е осигурена чрез съхранение в запечатана опаковка, то въпросният опаковъчен процес трябва да се извърши преди стерилизацията.

8.47. В случаите, в които материалите, оборудването, компонентите и помощните елементи се стерилизират в запечатана опаковка и след това се пренасят в клас „А“, пренасянето следва да се извършва посредством подходящи валидирани методи (напр. през въздушни шлюзове или отвори за преминаване), като бъде съпроводено от дезинфекция на външната част на опаковката. Следва да се обмисли и използване на технология за бърз пренос. Трябва да бъде доказано, че тези методи ефективно намаляват потенциалния риск от замърсяване на зони от класове „А“ и „В“, както и че процедурата по дезинфекция ефективно понижава замърсяването по опаковката до приемливи нива за внасяне в зони от класове „В“ и „А“.

8.48. В случаите, в които материалите, оборудването, компонентите и помощните елементи се стерилизират в запечатани опаковки или контейнери, то опаковката следва да е изпитана за годност с цел свеждане до минимум на риска от замърсяване с частици, микроби, ендотоксини/пирогени или химическо замърсяване, както и да е изпитана за съответствие с избрания метод на стерилизация. Процесът на запечатване на опаковката трябва да се валидира. При валидирането трябва да се обърне внимание на целостта на стерилната защита, максималното време на престой преди стерилизацията и максималния срок на годност, определен за стерилизираните елементи. Преди използване трябва да се проверява целостта на стерилната защита за всеки стерилизиран елемент.

8.49. Когато материали, оборудване, компоненти и помощни елементи не могат да бъдат стерилизирани, а са необходими за изпълнението на асептичния процес, без да влизат в пряк или косвен контакт с продукта, следва да е въведен ефективен и валидиран процес за дезинфекцията и преноса им. След дезинфекция тези елементи следва да бъдат защитени, за да се предотврати замърсяването им. Тези и други елементи, които представляват потенциален източник на замърсяване, следва да фигурират в програмата за мониторинг на средата.

Топлинна стерилизация

8.50. Всеки цикъл на топлинна стерилизация се записва електронно или на хартия, като се използват прибори с подходяща точност и прецизност. Инструментариумът за контрол и мониторинг на системата трябва да включва подходящи предпазни мерки и/или опция за функциониране без прекъсване, за да бъде в състояние да открива цикли, които не отговарят на валидираните параметри, и да отхвърля такива неуспешни цикли (напр. чрез използване на дуплекс/двойни сонди, свързани с независими системи за контрол и наблюдение).

8.51. Температурните сонди (датчици), използвани за отчитане и/или контрол на температурата, се поставят на местата, които са определени по време на валидирането на съоръженията, и трябва да бъдат подбрани въз основа на дизайна на системата и възможността правилно да отчитат и представят рутинните условия по време на стерилизационните цикли. Следва да се извърши валидиране, за да се докаже, че начинът на контролиране на системата и местоположението на сондите са удачни, които да включват верифициране на функцията и местоположението на тези сонди чрез използване по време на валидирането на независима сонда за мониторинг със същото местоположение.

8.52. Целият товар трябва да достигне желаната температура, преди да започне измерването на времеви период за стерилизация. При цикли за стерилизация, които се контролират с референтен датчик, поставен в материала, подлежащ на стерилизация, трябва да се осигури, че температурата на датчика в материала се контролира в рамките на зададения температурен диапазон преди началото на цикъла.

8.53. След приключване на високотемпературната фаза на топлинната стерилизация трябва да се вземат предпазни мерки срещу замърсяване на стерилизирания материал по време на цикъла на охлаждане. В случай че в контакт с продукта или стерилизирания материал влиза охлаждаща/а течност или газ, същите трябва да са стерилизирани.

8.54. Когато се прилага параметрично освобождение на партиди, трябва да се прилага надеждна система за валидиране през целия жизнен цикъл на продукта, както и рутинен мониторинг на производствения процес. Системата трябва периодично да се подлага на преразглеждане. Допълнителни насоки относно параметрите за освобождение са предоставени в глава трета, раздел XV.

Влажна стерилизация

8.55. Влажна стерилизация може да се постигне с пара (пряк или косвен контакт), но и чрез други системи като системи за свръхнагрята вода (каскадни или имерсионни цикли), които може да се използват за контейнери, при които е възможно да настъпи повреда при друг тип цикли (напр. контейнери по технологията „бластване, пълнене и запечатване“, полиетиленови пликкове).

8.56. Елементите, подлежащи на стерилизация (различни от продукти в запечатани контейнери), трябва да бъдат сухи, опаковани в защитни бариерни системи, които позволяват отстраняване на въздуха и проникване на парата и не допускат повторно замърсяване след стерилизацията. При изваждане от стерилизатора всички заредени елементи трябва да бъдат сухи. Сухотата на товара трябва да се потвърди чрез визуална инспекция като част от процеса по приемане на стерилизационния процес.

8.57. При порьозни цикли (твърди елементи) следва да се контролират времето, температурата и налягането с цел проследяване на процеса. При изваждане от автоклава на всеки стерилизиран компонент трябва да се прави проверка за увреждания, цялост на опаковъчния материал и наличие на влага. Компонентите, за които е установено, че не са подходящи за целта, следва да се извеждат от производствената зона и да се извърши проверка.

8.58. При автоклавите, способни да извършват стерилизационни цикли с превакуум, е необходимо температурата при сифона да се записва през целия период на стерилизация. Когато е подходящо, може да се използват и датчици в заредения за стерилизация материал, но контролната система трябва да продължи да се отнася до валидирането на заредения материал като цяло. При системи за стерилизация с пара на място трябва да се записва температурата на подходящи места при сифоните за кондензация през целия период на стерилизация.

8.59. Валидирането на стерилизационни цикли за порьозни материали трябва да включва изчисляване на времето за уравнивяване, времето на експозиция, съотношението между налягане и температура и минималния/максималния температурен диапазон по време на експозиция. Валидирането на цикли с течни материали трябва да включва температура, време и/или F0. За критичните параметри при обработката трябва да се определят точни гранични стойности (включително подходящи толеранси), които да бъдат потвърдени като част от валидирането на стерилизацията и рутинните критерии за приемане на стерилизационните цикли.

8.60. Периодично (обикновено веднъж седмично) стерилизаторът трябва да се изпитва за изтичане, когато цикълът включва вакуумна фаза, или ако след стерилизацията системата поддържа налягане, което е по-ниско от това на средата, заобикаляща стерилизатора.

8.61. Преди и по време на стерилизация следва да бъде гарантирано отстраняването на въздуха, когато стерилизационният процес включва отстраняване на въздуха (напр. порьозни товари в автоклава, камери на лиофилизатори). При автоклавите това трябва да включва и провеждане на пробен цикъл, за да се установи дали въздухът се отстранява (обикновено извършван ежедневно), или използване на система за установяване наличието на въздух. Материалите, подлежащи на стерилизация, трябва да се поставят по такъв начин, че да се способства ефективното отстраняване на въздуха и свободното отцеждане, за да се предотврати образуването на конденз.

8.62. Чрез надлежно проектиране и контрол на циклите (например чрез задаване на подходящи стойности за налягане, нагряване и охлаждане, както и модели на натоварване) следва да се предотвратява деформирането и увреждането на контейнери, които не са твърди и са крайно стерилизирани, например контейнери, получени чрез технологията „бластване, пълнене и запечатване“.

8.63. В случаите, в които за стерилизация се използват системи с пара на място (напр. при фиксирани тръбопроводи, съдове и камери за лиофилизация), системата трябва да бъде с подходящ дизайн и да е валидирана, за да се гарантира, че всички части от системата подлежат на желаната обработка. Температурата, налягането и времето на работа на системата трябва да се проследяват на подходящи места по време на рутинна употреба, за да се гарантира, че всички зони са ефективно стерилизирани, а процесът е възпроизводим. При първоначалното и рутинните валидираня трябва да бъде доказано, че избраните места за проследяване са представителни и са относими към онези зони, които се нагряват най-бавно. След като системата бъде стерилизирана на място с пара, целостта ѝ трябва да бъде запазена, а когато операциите го налагат – да се поддържа под положително налягане или преди използване при отвора ѝ да бъде поставен стерилизиращ филтър.

8.64. При циклите за стерилизация на течни материали, когато като среда за пренос на топлина се използва свръхзагрята вода, то нагрятата вода трябва постоянно да достига до всички необходими точки на контакт. Първоначалната квалификация трябва да включва изготвяне на температурна диаграма, обхващаща цялото количество зареден за стерилизация материал. Трябва да се провеждат рутинни проверки на оборудването, за да се гарантира, че дюзите (откъдето постъпва водата) не са блокирани, а при сифоните няма замърсявания.

8.65. Валидирането на процеса по стерилизиране на течни материали в автоклав със свръхзагрята вода трябва да включва изготвяне на температурна диаграма на цялото количество зареден материал, както и изследване на топлинното проникване и възпроизводимостта. Всички части на заредения материал трябва да се нагряват равномерно и да се постига желаната температура за посоченото време. Датчиците (сондите) за рутинно следене на температурата трябва да са поставени на най-критичните позиции, установени по време на квалификацията.

Суша стерилизация

8.66. При сухата стерилизация се използва въздух или газ с висока температура, за да се стерилизира продукт или материал. Сухата стерилизация е подходяща за топлинно премахване на трудни за елиминирани и устойчиви на топлина замърсители като ендотоксини/пирогени и често се използва при подготовката на компоненти за асептично пълнене. Комбинацията от време и температура, на която са изложени компонентите или оборудването, трябва да осигурява подходящо и възпроизводимо ниво на леталност и/или инактивиране/отстраняване на замърсителите при рутинно прилагане в рамките на установените параметри. Процесът може да се изпълни в сух стерилизатор или като непрекъснат процес в стерилизационен тунел, например за стерилизация и депирогенизация на стъклени контейнери.

8.67. Тунелите за суха стерилизация/депирогенизация трябва да бъдат конфигурирани по начин, който гарантира, че въздушният поток осигурява целостта и ефективността на зоната за стерилизация от клас „А“, като поддържа необходимата разлика в налягането и подходящ въздушен поток в целия тунел. Характеристиките по отношение на разликите в налягането трябва да се подложат на оценка. Въздействието на всяка промяна във въздушния поток трябва да се отложи на оценка, за да се гарантира, че характеристиките на процеса на нагряване остават непроменени. Цялото количество въздух, доставяно в тунела, трябва да преминава през HEPA филтър, като е необходимо да се провеждат периодични изпитвания (най-малко два пъти годишно), за да се демонстрира целостта на филтъра за въздух. Всички части на тунела, които влизат в контакт със стерилизираните компоненти, трябва да се стерилизират и дезинфекцират по подходящ начин. При валидирането и/или рутинните процеси трябва да се обърне внимание на критичните параметри на процеса, които включват най-малко:

8.67.1. скорост на лентата или време на престой в зоната за стерилизация;

8.67.2. температура – минимална и максимална температура;

8.67.3. проникване на топлина в материала/компонента;

8.67.4. разпределение/равномерност на топлината;

8.67.5. въздушни потоци, определяни от разликите във въздушното налягане, които са свързани с изследванията за разпределяне и проникване на топлината.

8.68. Когато като част от процеса по депирогенизация се използва топлинен процес за оборудване/материал, влизащи в контакт с продукта, е необходимо да се извърши валидиране, за да се демонстрира, че процесът осигурява подходяща стойност на Fh и води най-малко до 3 log10 редукция в концентрацията на ендотоксини. Ако това е осъществено, няма допълнителни изисквания за демонстриране на извършената стерилизация.

8.69. По време на валидирането трябва да се използват контейнери с прибавени ендотоксини, като всички контейнери следва да се контролират внимателно до пълното приключване на процеса. Контейнерите трябва да бъдат представителни по отношение на материалите, които рутинно се стерилизират (по отношение на състав на опаковъчните материали, порьозност, размери, номинален обем). Трябва да се извърши количествено определяне на ендотоксините, както и да се демонстрира ефективността на отстраняването им.

8.70. Стерилизаторите със суха топлина обикновено се използват за стерилизация или депирогенизация на първични опаковъчни материали, изходни материали или активни вещества, но е възможно да се използват и в други процеси. При тези стерилизатори по време на цялата стерилизация и при процеса по престой след стерилизация трябва да се поддържа положително налягане спрямо чистото помещение от по-нисък клас, в което са разположени, освен в случаите, когато се използва напълно затворена опаковка.

Цялото количество въздух, което навлиза в стерилизатора, трябва да преминава през HEPA филтър. При квалификацията и/или рутинните процеси трябва да се вземат предвид критичните параметри на процеса, които включват най-малко:

8.70.1. температура;

8.70.2. период/време на експозиция;

8.70.3. налягане в камерата (поддържане на свръхналягане);

8.70.4. скорост на движение на въздуха;

8.70.5. качество на въздуха в стерилизатора;

8.70.6. проникване на топлина в материала/компонента (точките, които се нагряват бавно);

8.70.7. разпределение/равномерност на топлината;

8.70.8. начин на зареждане на стерилизатора и разполагане на материалите в него, които подлежат на стерилизация/депирогенизация, включително минимално и максимално зареждане.

Стерилизация чрез радиация

8.71. Стерилизацията чрез радиация се използва предимно за стерилизация на материали и продукти, които са чувствителни към топлина. Ултравioletовото облъчване не се възприема като приемлив метод за стерилизация. Указания относно стерилизацията с йонизиращо лъчение са налични в глава трета, раздел XI.

8.72. Процедурите по валидиране трябва да отчитат варирането на пълнотата на продукта и опаковките му.

Стерилизация с етиленов оксид

8.73. Този метод се прилага само в случаите, когато е невъзможно използването на друг метод. По време на валидирането на процеса трябва да се докаже, че той няма вредно въздействие върху продукта и че условията и времето за отстраняване на газа са достатъчни за намаляване на остатъчния етиленов оксид (EO) и други вещества, получени в резултат на настъпили реакции, до приемливи граници за вида продукт или материал.

8.74. За ефективна стерилизация е съществен прекият контакт между газа и микробните клетки. Затова трябва да не се допуска попадането на микроорганизми, включени в материал, като кристали или изсъхнали протеини. Естеството, порьозността и количеството на опаковъчните материали могат значително да повлияят върху ефективността на процеса.

8.75. Преди излагане на въздействието на газа материалът трябва да е приведен в съответствие с необходимите за процеса влажност и температура. Когато за подготовка на материала, подлежащ на стерилизация, се използва пара, тя трябва да бъде с подходящо качество. Трябва да се намери баланс между времето, необходимо за тази подготовка, и нуждата да се сведе до минимум времето преди стерилизация.

8.76. Всеки цикъл на стерилизация трябва да се контролира с достатъчен брой подходящи биологични индикатори, поставени на определени места в материала, подлежащ на стерилизация, установени по време на валидирането като най-критични.

8.77. Критичните параметри, на които трябва да се обърне внимание като част от валидирането на процеса по стерилизация, включват най-малко следното:

8.77.1. концентрация на EO;

8.77.2. налягане;

8.77.3. количество използван EO;

8.77.4. относителна влажност;

8.77.5. температура;

8.77.6. продължителност на експозицията.

8.78. След стерилизацията материалът трябва да бъде аериран, за да се осигури отделяне на остатъчния EO и/или други вещества, получени в резултат на настъпили реакции по опакования продукт до определените предварително граници. Аерирането може да се извърши в камерата на стерилизатора и/или в отделна камера за аериране или помещение за такава цел. Фазата на аериране трябва да бъде валидирана като част от цялостното валидиране на процеса по стерилизация с EO.

Филтърна стерилизация на продукти, които не могат да бъдат стерилизирани в крайната си опаковка

8.79. В случай че продуктът не може да бъде стерилизиран в крайната му опаковка, то разтворите и течностите трябва да се стерилизират чрез филтриране с помощта на стерилен филтър (с номинален размер на порите от максимум 0,22 µm, който е надлежно валидиран и е доказано, че с него се получава стерилен филтрат) и впоследствие характеристиките за качество на продукта, като това контейнери. Филтърът трябва да бъде така подбран, че да бъде напълно съвместим с продукта и да отговаря на посоченото в документацията към разрешението за търговия на продукта (вж. т. 8.135).

8.80. Допустимо е преди крайния стерилизиращ филтър да се използват подходящи предварителни филтри за редуциране на биянатоварването, разположени на няколко места в хода на производствения процес, за да се гарантира ниско и контролирано биянатоварване на течността преди стерилизацията. Поради потенциалните допълнителни рискове при процеса на филтърна стерилизация в сравнение с други стерилизационни методи като част от цялостната СКЗ трябва да се прецени необходимостта от извършването на допълнителна филтрация чрез стерилен стерилизиращ филтър, поставен възможно най-близо до точката на пълнене.

8.81. Изборът на компоненти на филтриращата система, начинът им на свързване и организация във филтриращата система, включително предварителните филтри, трябва да се основава на критичните характеристики за качество на продукта, като това бъде обосновано и документирано. Филтриращата система следва да свежда до минимум отделянето на влакна и частици, да не причинява или допринася за установяване на неприемливи нива на замърсяване, както и да няма характеристики, които по някакъв начин биха повлияли негативно на

качеството и ефикасността на продукта. Характеристиките на филтъра трябва да бъдат съвместими с течността, а филтрираният продукт да не влияе негативно на филтъра. Адсорбцията на компоненти на продукта и извличането на филтърни компоненти трябва да се подложи на оценка (вж. т. 8.135).

- 8.82. Филтриращата система трябва да бъде така проектирана, че да:
- 8.82.1. позволява извършване на операции в рамките на валидираните за процеса параметри;
 - 8.82.2. поддържа филтратата стерилна;
 - 8.82.3. свежда до минимум броя на асептичните връзки, необходими между крайния стерилизиращ филтър и окончателното пълнене на продукта;
 - 8.82.4. позволява извършване на процедурите по почистване по установения начин;
 - 8.82.5. позволява извършване по установения начин на процедури по стерилизация, включително стерилизация на място;
 - 8.82.6. позволява провеждане по установения начин на изпитване на място за цялост на крайния стерилизиращ филтър от 0,22 µm (за предпочитане като затворена система) както преди, така и след филтриране; методите за изпитване за цялост на място трябва да бъдат така подбрани, че да се избегне неблагоприятно въздействие върху качеството на продукта.
- 8.83. Стерилното филтриране на течности трябва да се валидира в съответствие с изискванията на съответната фармакопея. Валидирането може да се извърши групирано на база различни концентрации или варианти на продукта, но следва да се проведе чрез избор на „най-лошия случай“. Основанието за групиране трябва да се обоснове и документира.
- 8.84. При възможност по време на валидирането на процеса по филтриране изпитването за задържане на бактерии на стерилизиращия филтър трябва да се извършва с продукта, подлежащ на филтрация. В случай че подлежащият на филтриране продукт не е подходящ за изпитването за задържане на бактерии, следва да се обоснове използването на заместващ продукт за това изпитване. Изборът на микроорганизма, използван при изпитването за задържане на бактерии, следва да се обоснове.
- 8.85. Параметрите за филтриране, които трябва да се обсъдят и установят по време на валидирането, включват най-малко следното:
- 8.85.1. мокрещата течност, използвана за изпитване целостта на филтъра:
 - 8.85.1.1. следва да се избира спрямо препоръката на производителя на филтъра или спрямо подлежащата на филтриране течност; стойностите при изпитването за цялост трябва да са посочени в изготвена за целта спецификация;
 - 8.85.1.2. в случай че системата се промива с течност, различна от продукта, или такава се използва за изпитването за цялост на място (in-situ), следва да са взети необходимите мерки, за да се избегне вредно въздействие върху качеството на продукта;
 - 8.85.2. условията на процеса по филтриране, включително:
 - 8.85.2.1. времето на престой на течността преди филтриране и въздействие върху бионатоварването;
 - 8.85.2.2. подготвяне на филтъра с течност, ако е необходимо;
 - 8.85.2.3. максимално време на филтриране/общо време, в което филтърът е в контакт с течността;
 - 8.85.2.4. максимална работна температура;
 - 8.85.2.5. дебит;
 - 8.85.2.6. максимален обем на филтриране;
 - 8.85.2.7. температура;
 - 8.85.2.8. времето, необходимо за филтриране на определено количество насипен разтвор, и разликите в налягането, които да се използват във филтъра.
- 8.86. Следва да се прилагат рутинни мерки за контрол на процеса, за да се гарантира спазване на валидираните параметри за филтриране. Резултатите по отношение на критичните параметри на процеса трябва да се отразят в партидната документация, включително, но не само, минималното време, необходимо за филтриране на определено количество насипен разтвор, и разликите в налягането в целия филтър. Всички разлики от критичните параметри по време на производствения процес следва да се документират и проверят.
- 8.87. Целостта на стерилизираната филтърна установка трябва да се проверява преди употреба чрез изпитване на целостта (след стерилизационен тест за цялост преди употреба (PUPST)), за да се установят евентуални повреди и нарушаване на целостта, причинени в процеса на подготвяне на филтъра преди употреба. Стерилизиращият филтър, който се използва за стерилизиране на течности, след използване и преди свалянето му от установката трябва да се подлага на изпитване за цялост без разрушаване. Начинът на провеждане на изпитването за цялост се валидира, а резултатите от изпитването трябва да отразяват способността за задържане на микроби на филтъра, установена по време на валидиране. Примерите за методи на изпитване, които се използват, включват „точка на кипене“, оценка на потока на дифузия, навлизане на вода и задържане на диференциално налягане. Невинаги е възможно да се проведе изпитване за цялост на филтъра след стерилизация поради ограниченията на самия процес на стерилизация (напр. филтриране на много малки обеми разтвор). В такива случаи е възможно да се възприеме алтернативен подход, при условие че е проведена цялостна оценка на риска и е постигнато съответствие чрез прилагане на подходящи контролни мерки за намаляване на риска от нарушаване целостта на системата за филтриране. Факторите, които трябва да се вземат предвид при въпросната оценка на риска, включват най-малко следното:
- 8.87.1. задълбочено познаване и контрол на процеса на филтърна стерилизация, за да се гарантира, че възможностите за повреждане на филтъра са сведени до минимум;
 - 8.87.2. задълбочено познаване и контрол на веригата на доставките, което да включва:
 - 8.87.2.1. съоръжения за стерилизация, използвани по договор;
 - 8.87.2.2. ясно посочени начини за транспортиране;
 - 8.87.2.3. опаковане на стерилизиращия филтър по начин, който да не позволява повреждане на филтъра по време на транспорт и съхранение;
 - 8.87.3. задълбочени познания относно:
 - 8.87.3.1. конкретния тип продукт, включително натовареността му с частици, както и дали е налице риск от неблагоприятно въздействие върху целостта на филтъра, например вероятност за отклонения в стойностите от изпитването за цялост и по този начин да се затрудни установяването на нарушение в целостта на филтъра при изпитване за цялост след употребата му;
 - 8.87.3.2. всички дейности преди филтрацията с крайния стерилизиращ филтър, чрез които би могло да се отстранят натоварването с частици на продукта и биха пречистили продукта в максимална степен преди стерилното филтриране.
- 8.88. Целостта на критични филтри за газове или въздух (които имат пряка връзка със стерилността на продукта) трябва да се проверява чрез изпитване след употребата им, като изпитваният филтър трябва да остане в установката или поставката.
- 8.89. Целостта на некритичните филтри за газове и за въздух следва да се потвърждава и документира на подходящи интервали. В случай че филтрите за газ се използват продължително време, при монтаж и преди подмяната им следва да се провежда изпитване за цялост. Максималната продължителност на използване трябва да се определи и проследява въз основа на риска (напр., като се вземат предвид максималният брой употреби и допустимия брой цикли на топлинна обработка/стерилизация – в зависимост от случая).
- 8.90. При филтрация на газ трябва да се избягва нежелано навлажняване или намокряне на филтъра или филтърното оборудване.
- 8.91. В случай че процесът по стерилизация чрез филтриране е валидиран като система, която се състои от множество филтри, необходими за постигане стерилност на дадена течност, то системата за филтриране трябва да се третира като единен стерилизиращ компонент, а всички филтри в системата следва да дават удовлетворителен резултат при изпитването за цялост след употреба.
- 8.92. Ако са налични резервни филтриращи системи (когато е наличен втори резервен стерилизиращ филтър, но процесът е валидиран само с един филтър), следва да се провежда изпитване за цялост след употреба на основния стерилизиращ филтър и ако се установи, че целостта му е запазена, то не е необходимо да се провежда изпитване за цялост на резервния филтър. Ако обаче резултатите от изпитването за цялост след употреба на основния стерилизиращ филтър не са успешни, трябва да се извърши изпитване за цялост след употреба на втория (резервен) филтър, както и разследване и оценка на риска, за да се установи причината за неуспешните резултати при изпитването на основния филтър.
- 8.93. Проби за установяване степента на бионатоварване се вземат от насипния продукт и непосредствено преди окончателното стерилно филтриране. В случай че се използва установка с резервно филтриране, то пробата се взема преди първия филтър. Системите за вземане на проби трябва да са така проектирани, че да не се допуска замърсяване.
- 8.94. След всяка партида филтрите за стерилизиране на течности се отстраняват, като един и същ филтър не трябва да се използва непрекъснато повече от един работен ден, освен ако такава употреба не е валидирана.
- 8.95. В случай че в СКЗ за даден продукт е обосновано и валидирано производство на кампаниен принцип, то използването на филтъра трябва да се основава на:
- 8.95.1. оценка и документиране на рисковете, свързани с продължителността на използване на филтъра в процеса по стерилно филтриране на дадена течност;
 - 8.95.2. провеждане и документиране на ефективни изпитвания за валидиране и квалификация, за да се докаже, че продължителността на употреба на филтъра за определен процес на стерилно филтриране и за дадена течност не компрометира ефективността на крайния стерилизиращ филтър или качеството на филтратата;
 - 8.95.3. документиране на максималната валидирана продължителност на ползване на филтъра и прилагане на мерки за контрол, за да се гарантира, че филтрите не се използват след валидираната максимална продължителност; трябва да се поддържа документация за приложените мерки за контрол;
 - 8.95.4. прилагане на мерки за контрол, за да се гарантира, че замърсените с течност или остатъци от почистващи агенти филтри, както и считаните за дефектни по друга причина се изваждат от употреба.

Формоване/пълнене/запечатване (ФПЗ)

8.96. Експлоатационните условия за машини за ФПЗ, използвани за крайно стерилизирани продукти, трябва да отговарят на изискванията относно средата, посочени в т. 8.3 и 8.4. Експлоатационните условия за машини за ФПЗ, използвани при асептичното производство, трябва да отговарят на изискванията относно средата, посочени в т. 8.10.

8.97. Замърсяването на използваното в процеса на ФПЗ опаковъчно фолио трябва да се сведе до минимум чрез подходящи мерки за контрол по време на производството на компонентите за фолиото, тяхното доставяне и работата с тях. Поради критичното естество на опаковъчните фолиа следва да се прилагат процедури, които да гарантират, че доставяните фолиа отговарят на определените спецификации и са с подходящо качество, включително по отношение на плътнос и устойчивост на материала, замърсяване с микроби и частици, цялост и начин на изработка на материала – в зависимост от приложимото. Честотата на вземане на проби, бионатоварването и когато е приложимо, нивата на ендотоксини/пирогени на опаковъчните фолиа и свързаните компоненти трябва да се контролират в рамките на ФСК и да бъдат разглеждани в СКЗ.

8.98. Разбирането в детайли на начина на функциониране на оборудването, включително настройките и процесите, свързани с пълнене, запечатване и нарязване, е от основно значение, за да се гарантира, че критичните параметри на процеса ще бъдат надлежно идентифицирани, валидирани, контролирани и проследявани.

8.99. В случай че с продукта влизат в контакт газове, например за раздуване на контейнера или за допълване на контейнера с продукта, газовете трябва да бъдат филтрирани възможно най-близо до точката на използването им. Качеството на използваните газове и ефективността на системите за филтрирането им трябва периодично да се валидират в съответствие с т. 6.18 и 6.19.

8.100. Необходимите мерки за контрол, установени при квалификацията на ФПЗ, трябва да бъдат в съответствие със СКЗ. Аспекти, на които следва да се обърне внимание, включват най-малко следното:

- 8.100.1. определяне на границите на критичната зона;
- 8.100.2. контрол и мониторинг както на машината, така и на фоновата среда;
- 8.100.3. изискванията за работно облекло на персонала;
- 8.100.4. изпитване за цялост на линиите за пълнене на продукта и системите за филтриране (в зависимост от приложимото);
- 8.100.5. продължителност на производството на партида или на кампанията за дозиране;
- 8.100.6. контрол на опаковъчните фолиа, включително изисквания за обеззаразяване и стерилизация на фолиата;
- 8.100.7. почистване на място и стерилизация на място на оборудването – в зависимост от необходимото;
- 8.100.8. функциониране на машината, настройките и системата ѝ за предупреждения (в зависимост от приложимото);
- 8.101. Критичните параметри на процеса при ФПЗ следва да се определят по време на квалификацията и включват най-малко:
 - 8.101.1. настройки за постигане на еднакви размери на опаковките и нарязване в съответствие с валидираните параметри;
 - 8.101.2. задаване, поддържане и следене на валидираната температура на формоване (включително преди нагряване и при охлаждане), времето на формоване и налягането – в зависимост от приложимото;
 - 8.101.3. задаване, поддържане и следене на валидираната температура на запечатване, поддържане на една и съща температура по цялата линия на запечатване, времето на запечатване и налягането – в зависимост от приложимото;
 - 8.101.4. температура на средата и на продукта;
 - 8.101.5. специфични за партидата изпитвания за здравина и еднаквост на запечатването;
 - 8.101.6. задаване на правилни обеми, скорост на пълнене и повторемост на процеса;
 - 8.101.7. подходящи настройки при задаване на допълнително печатане (кодове на партидата), вдлъбнато или изпъкнало шамповане, за да се гарантира, че целостта на контейнера няма да бъде нарушена;
 - 8.101.8. методи и параметри за изпитване за цялост на напълнените контейнери (вж. т. 8.22).
- 8.102. В хода на производството чрез ФПЗ трябва да се прилагат подходящи процедури за проверка, мониторинг и документиране на критичните параметри на процеса и функционирането на оборудването.
- 8.103. Процедурите следва да описват начина за откриване и коригиране на проблеми при формоването и запечатването. Отхвърлените компоненти и проблемите със запечатването трябва да се документират и разследват.
- 8.104. Следва да са налични основани на риска процедури за поддръжка, включващи планове за поддръжка и проверка на критичното за запечатването на контейнерите оборудване. Всички установени проблеми с потенциално въздействие върху качеството на продукта трябва да се документират и проучват.

Бластване/пълнене/запечатване

8.105. Оборудването за технологията „бластване, пълнене, запечатване“ (БПЗ), което намира приложение при производството на продукти, подлежащи на крайна стерилизация, трябва да бъде монтирано в среда, отговаряща най-малко на клас „D“. Условието при точката на пълнене трябва да отговарят на условията за среда, посочени в т. 8.3 и 8.4.

8.106. Технологии за бластване, пълнене, запечатване, използвани при асептични процеси:

8.106.1. при оборудване от тип „отиване – връщане“, използвано за асептично пълнене, екструдирания първична полимерна тръба е открита към околната среда и следователно площите, в които се извършва екструдирането, оформянето чрез бластване и запечатването в критичните зони, трябва да отговарят на условията на клас „A“. Средата на пълнене трябва да бъде така проектирана и управлявана, че да отговаря на условията на клас „A“ по отношение на граничните стойности за жизнеспособни и общи частици, както и в „работен“ режим;

8.106.2. при оборудване от въртящ се тип, използвано за асептично пълнене, екструдирания първична полимерна тръба по правило е закрыта от околната среда след формоването, в тази връзка средата за пълнене при отвор за екструдиране трябва да бъде така проектирана и управлявана, че да отговаря на условията на клас „A“ по отношение на граничните стойности за жизнеспособни и общи частици, както и в „почивен“, така и в „работен“ режим;

8.106.3. оборудването следва да се инсталира най-малко в среда, отговаряща на клас „C“, като се използва облекло за клас „A“/„B“. Микробиологичният мониторинг на операторите, които носят облекло за клас „A“/„B“ в зона от клас „C“, следва да се извършва в съответствие с принципите за управление на риска, като граничните стойности и честотата на мониторинга се определят, като се вземат предвид дейностите, извършвани от тези оператори.

8.107. Поради генерирането на частици по време на екструдирането на полимери и нарязването им по време на работа, както и ограничения размер на критичната зона за пълнене на оборудването за БПЗ, в този случай не се очаква да бъде извършван мониторинг на общото количество частици по време на работа. Въпреки това трябва да са налице данни, които да демонстрират, че дизайнът на оборудването гарантира, че критичната зона, в която се осъществява процесът на пълнене, ще отговаря на клас „A“ по време на работа.

8.108. Проследяването за наличие на живи микроорганизми при процеса на БПЗ трябва да се основава на риска и да бъде разработено в съответствие с т. 9. Проследяването за наличие на живи микроорганизми по време на работа трябва да се извършва през цялото време на критичните процеси, включително по време на сглобяване на оборудването. При БПЗ от въртящ се тип се приема, че мониторингът на критичната зона за пълнене не винаги е възможен.

8.109. Програмата за контрол и мониторинг на средата трябва да отчита движението на машинни части и пътищата на движение на въздуха, както и въздействието на високата температура, генерирани при процеса по БПЗ (напр. чрез използване на изследвания с онагледяване на въздушния поток и/или други еквивалентни проучвания). Програмите за мониторинг на средата трябва да отчитат фактори като конфигурация и цялост на филтрите за въздух, цялост на охлаждащите системи (вж. т. 6.21), дизайн и квалификация на оборудването.

8.110. Въздухът и други газове, които влизат в контакт с критични повърхности на контейнера по време на екструдиране, формоване или запечатване на оформенния контейнер, следва да преминават подходяща филтрация. Качеството на използвания газ и ефективността на системите за филтрирането му трябва периодично да се валидират в съответствие с т. 6.18 и 6.19.

8.111. Замърсяването на полимерния гранулат с частици и микроби трябва да се предотвратява посредством правилно проектиране, контрол и поддръжка на системите за съхранение, вземане на проби и разпределение на полимерния гранулат.

8.112. Способността на системата за екструдиране да осигури достатъчна гаранция за стерилност на оформенния контейнер трябва да се анализира и валидира. Честотата на вземане на проби, бионатоварването и когато е приложимо, нивата на ендотоксини/пирогени на необработения полимер трябва да се контролират в рамките на ФСК и да бъдат разглеждани в СКЗ.

8.113. Интервенциите, които налагат спиране на процеса по пълнене и/или екструдиране, оформяне и запечатване и когато е необходимо, повторна стерилизация на пълнещата машина, трябва да бъдат ясно определени и разписани в процедурата за пълнене, както и да бъдат включени в симулациите на асептичен процес, в зависимост от необходимото (вж. т. 9.34, 9.35 и 9.36).

8.114. Необходимите мерки за контрол, установени при квалификацията на оборудването за БПЗ, трябва да бъдат в съответствие със СКЗ на обекта. Вземат се предвид най-малко следните аспекти:

- 8.114.1. определяне на границите на критичната зона;
- 8.114.2. контрол и мониторинг както на самата машина, така и на фоновата среда;
- 8.114.3. изискванията за работно облекло на персонала;
- 8.114.4. изпитване за цялост на линиите за пълнене на продукта и системите за филтриране (в зависимост от приложимото);
- 8.114.5. продължителност на производството на партида или на кампанията за дозиране;
- 8.114.6. контрол на полимерния гранулат, включително на системите за разпределение и критични отклонения в температурата;
- 8.114.7. почистване на място и стерилизация на място на оборудването – в зависимост от приложимото;
- 8.114.8. функциониране на машината, настройките и системата ѝ за предупреждения (в зависимост от приложимото).

8.115. Критичните параметри на процеса при БПЗ следва да се определят по време на квалификацията на оборудването и включват най-малко:

- 8.115.1. почистване на място и стерилизация на място на тръбопроводите, през които минава продуктът, и дозиращите игли;
- 8.115.2. определяне, поддържане и мониторинг на параметрите на екструдиране, включително температура, скорост и настройки за задаване на дебелина на екструдираната първична полимерна тръба;
- 8.115.3. определяне, поддържане и мониторинг на температура на формоване, включително честота на охлаждане, когато е необходимо с оглед стабилност на продукта;
- 8.115.4. подготовка и стерилизация на помощни компоненти, добавяни към формования материал, например запушалки за бутилки;
- 8.115.5. контрол на среда, почистване, стерилизация и мониторинг на критични зони за екструдиране, пренос и пълнене – в зависимост от необходимото;
- 8.115.6. изпитване за плътност на критични точки от стената на контейнера в зависимост от изискванията за конкретната партида;
- 8.115.7. задаване на правилни обеми, скорост на пълнене и повторяемост на процеса;
- 8.115.8. подходящи настройки при задаване на допълнително печатане (кодове на партидата), вдлъбнато или изпъкнало щамповане, за да се гарантира, че целостта на контейнера няма да бъде нарушена;
- 8.115.9. методи и параметри за изпитване за цялост на 100 % от всички напълнени контейнери (вж. т. 8.22);
- 8.115.10. поставяне на резци или перфоратори, използвани за отстраняване на пластмасови отпадъци от напълнените елементи (премахване на ръбове).

8.116. В хода на производството чрез БПЗ трябва да се прилагат подходящи процедури за проверка, мониторинг и документиране на критичните параметри на процеса и функционирането на оборудването.

8.117. Процедурите следва да описват начина за откриване и коригиране на проблеми при формоването и запечатването. Отхвърлените компоненти и проблемите със запечатването трябва да се документират и разследват.

8.118. Когато процесът по БПЗ включва добавяне на компоненти към оформените контейнери (напр. добавяне на капачки към големи по обем бутилки с ВМП за парентерално приложение), тези компоненти трябва да са предварително обеззаразени и да се добавят чрез чист и контролиран процес.

8.118.1. При асептичните процеси добавянето на компоненти следва да се извършва при условия от клас „А“, за да се гарантира стерилност на критичните повърхности, като се използват предварително стерилизирани компоненти.

8.118.2. При крайно стерилизираните продукти, при валидиране на процеса по крайна стерилизация трябва да се гарантира стерилността на всички критични пътища на продукта между компонента и формования контейнер, включително зоните, които не се навлажняват по време на стерилизация.

8.118.3. Трябва да се изготвят и валидират процедури по изпитване, за да се гарантира ефективното запечатване на компонентите и оформените контейнери.

8.119. Следва да са налични основани на риска процедури за поддръжка, включващи планове за поддръжка и проверка на критичното за запечатването, целостта и стерилността на контейнерите оборудване.

8.120. Форматните части, използвани за оформяне на контейнери, се считат за оборудване от критично значение и при всяка промяна и модификация в тях следва да се провежда оценка на целостта на крайния контейнер за продукта с последващо валидиране, ако резултатите от оценката налагат това. Всички установени проблеми с потенциално въздействие върху качеството на продукта трябва да се документират и проучват.

Лиофилизация

8.121. Лиофилизацията е критичен производствен етап и всички дейности, които може да се отразят на стерилността на продукта или материала, се считат за продължение на асептичната обработка на стерилизирания продукт. Оборудването за лиофилизация и процесите, които се извършват с него, се проектират по начин, който гарантира, че стерилността на продукта или материала се запазва по време на лиофилизация, като се предотвратява замърсяването с частици или микроби в интервала между пълнене на продуктите за лиофилизация и завършване на процеса по лиофилизация. Всички възприети мерки за контрол се посочват в СКЗ на обекта.

8.122. Стерилизацията на лиофилизатора и свързаното с него оборудване (напр. контейнери, пръстени за придържане на флакони) трябва да се валидира, а времето на престой между цикъла на стерилизация и използването да се подложи на съответната проверка по време на симулация на асептичен процес (вж. т. 9.33). Лиофилизаторът трябва да се стерилизира редовно в зависимост от дизайна на самата система. След поддръжка или почистване се извършва повторна стерилизация. След стерилизация лиофилизаторите и свързаното с тях оборудване трябва да се предпазват от замърсяване.

8.123. Лиофилизаторите и свързаните с тях зони за пренос и зареждане/разтоварване на продукт трябва да бъдат така проектирани, че, доколкото е възможно, да свеждат до минимум интервенциите от оператори. Честотата на стерилизиране на лиофилизаторите се определя в зависимост от дизайна им и рисковете, свързани със замърсяването на системата по време на ползване. Лиофилизаторите, които се зареждат или разтоварват ръчно без наличие на разделяща бариерна технология, следва да се стерилизират преди всяко натоварване. При лиофилизаторите, които се зареждат и разтоварват с автоматизирани системи или са защитени посредством затворени бариерни системи, честотата на стерилизация следва да се обоснове и документира като част от СКЗ.

8.124. Целостта на лиофилизатора трябва да се поддържа след стерилизацията му и по време на лиофилизация. Филтърът, използван за поддържане целостта на лиофилизатора, трябва да се стерилизира преди всяка употреба на системата, а резултатите от изпитването на целостта му трябва да бъдат част от сертифицирането/освобождането на партидата. Изпитването на камерата за поддържане на вакуум/проникване на въздух трябва да се документира, а максималното допустимо навлизане на въздух в лиофилизатора следва да се определи и проверява преди началото на всеки цикъл.

8.125. Контейнерите за лиофилизация трябва редовно да се проверяват, за да се гарантира, че не са деформирани или повредени.

8.126. Факторите, на които следва да се обърне внимание при проектиране на начина на зареждане (и разтоварване, когато лиофилизиранят материал все още не е запечатан и е незащитен), са най-малко следните:

- 8.126.1. определяне и документиране на начините за зареждане на лиофилизатора;
- 8.126.2. преносът на частично затворени контейнери в лиофилизатора следва винаги да се извършва при условия от клас „А“, а боравенето трябва да е такова, че да се свежда до минимум прякото участие на оператор; следва да се използват технологии като конвейерни системи или мобилни системи за пренос (напр. колички за пренос с чист въздух, преносими работни станции с еднопосочен въздушен поток), за да се гарантира поддържане на чистотата на системата, използвана за пренос на частично затворени контейнери; като друга възможност и ако е налице съответното валидиране, за пренос може да се използват контейнери, които са затворени в условия от клас „А“ и не се отварят, докато са в зона от клас „В“, с оглед предпазване на частично затворените флакони (напр. подходящо затворени кутии);
- 8.126.3. използваните средства за транспорт и вентилирането на зоната за зареждане не трябва да повлияват негативно движението на въздушните потоци;
- 8.126.4. незапечатаните контейнери (напр. частично затворени флакони) трябва да се съхраняват в условия от клас „А“ и да бъдат отделени от операторите посредством бариерна технология за физическо разделяне или други подходящи мерки;
- 8.126.5. когато запушалките на контейнерите не са плътно поставени преди отварянето на камерата на лиофилизатора, изваденият от лиофилизатора продукт трябва да остане в условия от клас „А“ по време на по-нататъшната обработка;
- 8.126.6. приборите, използвани за зареждане и разтоварване на лиофилизатора (контейнери, торби, инструменти за поставяне, пинсети), трябва да са стерилни.

Затворени системи

8.127. Използването на затворени системи може да намали риска от замърсяване с микроби, частици и химични вещества с произход от съседна среда. Затворените системи трябва да са проектирани така, че да намаляват потребността от ръчни манипулации и свързания с това риск.

8.128. При асептичните процеси от съществено значение е гарантирането на стерилността на всички повърхности в затворената система, които влизат в контакт с продукта. Затворените системи, използвани при асептични процеси, трябва да се проектират и подбират така, че да се осигури поддържането на стерилност. Връзките между стерилно оборудване (напр. тръби/тръбопроводи) и пътя на стерилизирания продукт след крайния стерилизиращ филтър трябва да бъдат така проектирани, че да се осъществяват по асептичен начин (напр. чрез същински стерилни конектори).

8.129. Целостта на компонентите, използвани за асептични връзки, трябва да бъде подсигурана чрез подходящи мерки, посочени в СКЗ. Когато е налице риск от компрометиране стерилността на продукта, следва да се извършат подходящи изпитвания за цялост на системата. При оценяването на доставчиците трябва да се вземат предвид и събраните данни за потенциални неизправности, които биха довели до загуба на стерилността на системата.

8.130. Фоновата среда, в която се разполагат затворените системи, трябва да е в съответствие с дизайна на системите и на изпълняваните процеси. При асептична обработка, когато са налице рискове от компрометиране целостта на системата, същата следва да бъде разположена в среда от клас „А“. Когато е доказано, че системата запазва целостта си при всяка употреба (напр. чрез изпитване на налягането и/или мониторинг), в такъв случай може да се използва и среда от по-нисък клас. Всяко пренасяне между зони от различен клас трябва да се подложи на цялостна оценка (вж. т. 4.10). Когато при необходимост затворената система трябва да се отвори (напр. за дейности по поддръжка на производствена линия за насипен продукт), това се осъществява в подходяща класифицирана среда (напр. клас „С“ при процеси с крайна стерилизация или клас „А“ при асептично дозиране) или се извършва в комбинация с допълнителни мерки за почистване и дезинфекция (и стерилизация при асептичните процеси).

Системи за еднократна употреба (СЕУ)

8.131. Системите за еднократна употреба са технологии, използвани в производството на стерилни ВМП, които служат като алтернатива на оборудването за многократна употреба. Системите за еднократна употреба може да представляват отделни компоненти или да се състоят от множество такива, като торби, филтри, тръбопроводи, конектори, клапани, бутилки за съхранение и сензори. Системите за еднократна употреба трябва да бъдат така проектирани, че да намаляват необходимостта от манипулации и сложността на ръчните интервенции.

8.132. С използването на СЕУ са свързани определени рискове, които трябва да се оценят като част от СКЗ, включващи най-малко:

8.132.1. взаимодействие между продукта и повърхността, която влиза в контакт с него (напр. адсорбция или тестове за миграция на химични вещества от повърхността в продукта);

8.132.2. устойчивост на системата в сравнение с фиксираните системи за многократна употреба;

8.132.3. повишаване на броя и сложността на ръчно извършваните операции (включително инспектиране на системата и боравене с нея) и свързванията;

8.132.4. сложност на монтажа;

8.132.5. резултати от изпитванията за цялост на стерилизиращите филтри преди и след употреба (вж. т. 8.87);

8.132.6. риск от пробиване и изтичане;

8.132.7. възможност за компрометиране на системата при точката на отваряне на външната опаковка;

8.132.8. риск от замърсяване с частици.

8.133. Процесите на стерилизиране на СЕУ се валидират, като трябва да се докаже, че стерилизацията не оказва негативно въздействие върху ефективността на системата.

8.134. Оценката на доставчиците на СЕУ, включително стерилизирането на системите, е от съществено значение за подбора и използването им. При стерилните СЕУ проверката за стерилност трябва да бъде част от квалификацията на доставчика, като доказателствата за извършена стерилизация на всеки компонент трябва да се проверяват при получаването им.

8.135. Адсорбцията и реактивността на продукта с повърхностите, които влизат в контакт с него, трябва да се оценят в действителните условия на процеса.

8.136. Профилът на СЕУ по отношение на миграцията на химични вещества в продукта, както и евентуалното въздействие на този процес върху качеството на продукта трябва да бъдат оценени, особено когато системата е изработена от материали на основата на полимери. Оценката трябва да се извърши за всеки компонент, за да се прецени доколко приложими са данните за профила по отношение на миграцията на химични вещества. За компонентите, за които се счита, че има висок риск от миграция на химични вещества, включително такива, които може да абсорбират части от продукта или които влизат в контакт с продукта за по-продължително време, трябва да се разгледа възможността за провеждане на изследвания, касаещи профила по отношение на миграцията на химични вещества в продукта, включително по отношение на безопасността на продукта. В случай че се осъществява симулиран процес, същият трябва да отразява действителните условия на работа и да е научно обоснован.

8.137. Системите за еднократна употреба трябва да бъдат така проектирани, че да запазват целостта си през цялата продължителност на процеса при установените условия на работа. Необходимо е да се проследява структурната цялост на компонентите за еднократна употреба, когато се излагат на необичайни условия (напр. замразяване и размразяване), както при рутинен производствен процес, така и при транспортирането им. Същинските стерилни конектори (както топлинна, така и механично запечатаните) също трябва да бъдат проверени за запазване на целостта им при такива условия.

8.138. Трябва да се определят и прилагат критерии за приемане на СЕУ въз основа на рисковете или степента на критичност на продуктите и процесите. След получаване всяка СЕУ трябва да се подложи на проверка за потвърждаване, че е произведена, транспортирана и доставена в съответствие с одобрената спецификация. Преди употреба на СЕУ се извършва и визуална проверка на външната опаковка (напр. вид на външната картонена опаковка и на опаковките за продукта), отпечатаното на етикета, както и проверка на приложените документи (напр. удостоверение за съответствие и доказателство за стерилизация), като резултатите от проверките се документират.

8.139. Критичните, ръчно извършвани операции, като монтаж и свързване на СЕУ, се подлагат на подходящ контрол и тези операции трябва да бъдат потвърдени при симулирането на асептичния процес.

9. Мониторинг на средата и процесите

Общи положения

9.1. Програмата на производствения обект за мониторинг на средата и процесите е част от цялостната СКЗ и се използва за проследяване на мерките за контрол, които са разработени с цел свеждане до минимум на замърсяването с микроби и частици. Елементите на системата за мониторинг (наличие на жизнеспособни и нежизнеспособни частици и симулиране на асептичен процес), разглеждани поотделно, са с ограничена доказателствена стойност и индивидуалният елемент не може да се счита за надежден показател за асептика. Взети в своята цялост, резултатите от елементите на мониторинга позволяват да се потвърди надеждността на дизайна, валидирането и функционирането на системата, към която са насочени.

9.2. Основните елементи на програмата за мониторинг са:

9.2.1. мониторинг на средата – общо количество частици;

9.2.2. мониторинг на средата и персонала – жизнеспособни частици;

9.2.3. температура, относителна влажност и други специфични характеристики;

9.2.4. симулиране на асептичен процес (само за асептично произведени продукти).

9.3. Информацията от системите за мониторинг трябва да се използва за рутинните дейности по сертифициране/освобождаване на партии, както и при извършването на периодичен преглед на процесите и проучване на отклонения. Това се отнася както за процеси с крайна стерилизация, така и за асептични процеси, като критичността на въздействието на получените резултати може да е различна в зависимост от вида на продукта и средата.

Мониторинг на средата и процесите

9.4. Трябва да е налична документирана програма за мониторинг на средата. Целта на програмата е да:

9.4.1. гарантира, че чистите помещения и оборудването за чист въздух продължават да осигуряват околна среда с подходяща чистота на въздуха в съответствие с изискванията на дизайна и регулаторните изисквания;

9.4.2. установява по ефективен начин отклонения от граничните стойности в параметрите на средата, с последващо проучване и оценка на риска за качеството на продукта.

При изготвяне на програмата за мониторинг на средата трябва да се извърши оценка на риска, като се определят местата за вземане на проби, честотата на мониторинга, методите за осъществяване на мониторинг и условията на инкубация на микробиологичните проби (напр. продължителност, температура(и), аеробна и/или анаеробна среда).

Оценката на риска трябва да включва определяне на базата на задълбочени познания за суровините и крайния продукт, съоръженията, оборудването, степента на критичност на определени процеси и етапи, извършваните операции, данните от рутинния мониторинг, данни от мониторинг, получени по време на квалификацията, както и познания за микробната флора, която обичайно се изолира от средата.

Оценката на риска следва да включва определяне на критичните места за мониторинг, при които наличието на микроорганизми по време на работа може да се отрази на качеството на продукта (напр. среда от клас „А“, зони за асептична обработка и зони от клас „В“, които пряко взаимодействат със зоната от клас „А“). За тези критични места следва да се вземат предвид и данните от други изследвания, например онгагледяване движението на въздуха. Резултатите от оценката на риска трябва редовно да се преглеждат, за да се потвърди ефективността на програмата за мониторинг на средата в обекта. Програмата за мониторинг трябва да отчита и анализа на тенденциите в контекста на СКЗ за целия обект.

9.5. По време на работа трябва да се извършва рутинен мониторинг на чистите помещения, оборудването за чист въздух и персонала във всички критични фази на процесите, включително при монтажа на оборудването.

9.6. Други характеристики като температура и относителна влажност трябва да се поддържат в допустимите граници съобразно изискванията за конкретния продукт/процес/персонал и да допринасят за поддържане на определените стандарти за чистота (напр. клас „А“ или „В“).

9.7. При мониторинга на среда от клас „А“ трябва да се демонстрира, че по време на критичните операции се поддържат асептични условия на работа. Мониторингът трябва да се извършва на места с най-висок риск от замърсяване на повърхностите на стерилното оборудване, контейнерите, средствата за затваряне на продукта и самия продукт. Изборът на места за мониторинг, както и ориентацията и разположението на уредите за пробовземане, трябва да бъдат обосновани и подходящи, за да се осигури достоверността на получените данни за критичните зони.

9.8. Използваните методи за пробовземане не трябва да пораждаат риск от замърсяване на производствените операции.

9.9. Трябва да се определят подходящи нива на предупреждение и граници за предприемане на действие във връзка с резултатите от мониторинга на количеството на жизнеспособните частици и общото количество частици. Границите за предприемане на действия по отношение на максималното общо количество частици са посочени в таблица 5, а границите за предприемане на действия по отношение на максималното количество жизнеспособни частици са посочени в таблица 6. Възможно е да се определят и по-тесни граници на стойностите, изискващи предприемане на действие въз основа на наличните данни за тенденциите, естеството на процесите или съгласно предвиденото в СКЗ. Нивата на предупреждение по отношение на получените резултати за количеството на жизнеспособните и за общото количество частици се определят на базата на резултатите от квалификацията на чистите помещения и периодично трябва да се преразглеждат спрямо текущите данни за тенденциите.

9.10. Нивата на предупреждение за клас „А“ (само по отношение на общото количество частици), клас „В“, клас „С“ и клас „D“ трябва да се определят по такъв начин, че негативните тенденции (напр. брой събития или изолирани събития, които сочат влошаване контрола на средата) да могат да се установяват и отстраняват.

9.11. В процедурите за извършване на мониторинг трябва да е посочен начинът за проследяване на тенденциите в получените резултати по отношение най-малко на:

9.11.1. увеличаване на броя регистрирани отклонения от установените граници за предприемане на действия или от нивата на предупреждение;

9.11.2. установяване на няколко последователни отклонения от нивата на предупреждение;

9.11.3. изолирани, периодични отклонения от установените граници за предприемане на действия, които може да се дължат на една и съща причина (напр. единични отклонения, които винаги настъпват след извършване на планирана превантивна поддръжка).

9.11.4. промени във вида на микробната флора, както и в количеството и преобладаването на определени микроорганизми; особено внимание трябва да се отделя при установяване на организми, насочващи към пропуски в извършения контрол или в почистването, както и на организми, които трудно се поддават на контрол, като спорообразуващи микроорганизми и плесени.

9.12. Мониторингът по време на работа на чисти помещения от класове „С“ и „D“ трябва да се извършва въз основа на данни, получени при извършване на квалификацията, както и на рутинни данни, за да се осигури ефективен анализ на тенденциите. Изискванията, свързани с нивата на предупреждение и границите за предприемане на действия, зависят от естеството на извършваните операции. Стойностите, изискващи предприемане на действия, могат да бъдат и в по-тесни граници от изброените в таблица 5 и таблица 6.

9.13. Когато бъдат надвишени граници за предприемане на действия, съгласно утвърдени процедури трябва да се проведе проучване на първопричината, оценка на потенциалното въздействие върху продукта (включително за партиди, произведени в периода между мониторинга и получаването на резултатите). Процедурите трябва да посочват и изискванията за предприемане на коригиращи и превантивни действия. Когато бъдат надвишени граници на предупреждение, съгласно процедурите трябва да се извърши оценка и проследяване, както и евентуално проучване на причините и/или предприемане на коригиращи действия с цел недопускане на допълнително негативно въздействие върху средата.

Мониторинг на средата – общо количество частици

9.14. С цел оценка на потенциалните рискове от замърсяване и гарантиране поддържането на квалификационния статус на средата за извършване на стерилни операции е необходимо да се прилага програма за мониторинг на общото количество частици.

9.15. Приложимите за мониторинга на средата гранични стойности на концентрацията на частици във въздуха за зоните от всеки клас са посочени в таблица 5.

Таблица 5. Максимална допустима обща концентрация на частици за целите на мониторинга

Клас	Максимален общ допустим брой $\geq 0,5 \mu\text{m}^3$		Максимален общ допустим брой $\geq 5 \mu\text{m}^3$	
	в „почивен“ режим	в „работен“ режим	в „почивен“ режим	в „работен“ режим
„А“	3 520	3 520	29	29
„В“	3 520	352 000	29	2 930
„С“	352 000	3 520 000	2 930	29 300
„D“	3 520 000	Не се определя а)	29 300	Не се определя а)

а) При клас „D“ не са зададени предварително гранични стойности в „работен“ режим. Когато е приложимо, производителът следва да определи гранични стойности в „работен“ режим въз основа на оценката на риска и данните, получени при рутинни дейности.

Забележка 1. Граничните стойности за частиците, посочени в таблицата за „почивен“ режим, трябва да се постигнат след кратък период на „изчистване“ (препоръчителното време е под 20 минути) при режим без присъствие на хора и след завършване на производствените операции (вж. т. 4.29), като продължителността на този период се определя по време на квалификацията.

Забележка 2. Случайното установяване на големи частици, особено $\geq 5 \mu\text{m}$ в зони от клас „А“ може да се дължи на погрешно отчитане поради електронен шум, разсеяна светлина, несъвпадане и т.н. От друга страна, последователното или периодичното измерване на ниски нива е признак за възможно замърсяване и трябва да бъде проучено. Такива резултати може да са признак за ранна неизправност в системата за филтриране на доставяния въздух, в оборудването или да насочват към неправилни практики при монитора на машината или при рутинните операции.

9.16. Мониторингът за частици в зони от клас „А“ трябва да се осъществява през цялото време, докато се извършват критичните етапи от производствения процес, включително сглобяването на оборудването.

9.17. Зоните от клас „А“ трябва да бъдат постоянно мониторирувани (за частици с размер $\geq 0,5$ и $\geq 5 \mu\text{m}$), като обемът на пробите е такъв (не по-малко от 28 литра (1ft^3) на минута), че всички намеси, случайни инциденти и нарушения в системата да бъдат установявани. Системата трябва да бъде в състояние на определена честота да съпоставя резултатите от отделните проби с определените граници на предупреждение и граници за предприемане на действие, така че да се гарантира своевременно установяване на потенциалните отклонения и предприемане на действия. Трябва да бъде осигурено задействането на аларма при надвишаване на граници за предупреждение. Процедурите трябва да описват действията, които се предприемат при аларма, включително необходимостта от провеждането на допълнителен микробиологичен мониторинг.

9.18. Препоръчително е подобна система да се използва и за зоната от клас „В“, като честотата на пробовземане може да се намали. Зоните от клас „В“ трябва да бъдат мониторирувани с подходяща честота и размер на пробите, така че да бъде установявано всяко повишаване в нивото на замърсяване и нарушения в системата. При надвишаване на граници на предупреждение следва да се задейства аларма.

9.19. При подбор на системата за мониторинг трябва да се отчете рискът, свързан с материалите, използвани в производствените операции (напр. съдържащите живи организми, прахообразните или радиофармацевтичните продукти), които могат да породят биологична, химична и радиационна опасност.

9.20. В случай че самите производствени процеси биха могли да породят замърсяване, което потенциално би могло да увреди броячите на частици или представляват друга опасност (напр. процеси, свързани с живи организми, прахообразни или радиофармацевтични продукти), възприетата стратегия и честота на пробовземане трябва да бъдат такива, че да се гарантира запазването на класификационните характеристики на средата както преди, така и след излагането ѝ на риска. Следва да се разгледа възможността за разширяване на мониторинга за жизнеспособни частици, за да се гарантира цялостно проследяване на процеса. Мониторинг трябва да се извършва и по време на симулираните операции. Такива операции трябва да се извършват на подходящи интервали. Подходът трябва да бъде разписан в СКЗ.

9.21. Количествата на пробите за мониторинг, взети чрез автоматични системи, обикновено са функция на честотата на вземане на проби на използваната система. Не е необходимо обемът на пробите да бъде еднакъв с този на пробите, използвани при официалната класификация на чистите помещения и оборудването за чист въздух. Обемът на пробите за мониторинг трябва да бъде обоснован.

Мониторинг на средата и персонала – жизнеспособни частици

9.22. При извършване на асептични операции микробиологичният мониторинг трябва да е с необходимата честота и да включва комбинация от методи, като седиментни частици от въздуха, волуметрични проби от въздуха и вземане на проби от ръкавици, облекло и повърхности (напр. чрез натривки и контактни петри). Методът на вземане на проби трябва да бъде обоснован в СКЗ и трябва да е доказано, че не оказва вредно въздействие върху начина на движение на въздуха в зони от класове „А“ и „В“. Повърхностите в чистите помещения и на оборудването трябва да се проверяват след приключване на дадена операция.

9.23. Мониторинг за жизнеспособни частици трябва да се извършва в чистите помещения и когато не се осъществяват обичайни производствени операции (напр. след дезинфекция, преди започване на производство, след приключване на партидата и след период на спиране на производството), както и в съседни неизползвани помещения, за да се установят потенциални рискове от замърсяване на чистите помещения. При възникване на непредвидено събитие може да се включат допълнителни места за вземане на проби с цел проверка ефективността на предприетото коригиращо действие (напр. почистване и дезинфекция).

9.24. В помещенията от клас „А“ по време на целия критичен процес, включително монтажа на оборудването (асептичен монтаж), трябва да се извършва постоянен мониторинг на въздуха за жизнеспособни частици (напр. чрез активно пробовземане от въздуха или седиментационен микробиологичен метод). В помещенията от клас „В“, въз основа на риска от негативно въздействие върху асептичния процес, трябва да се прецени нуждата от прилагане на същия подход. Мониторингът се осъществява по такъв начин, че всички интервенции, кратковременни неочаквани събития и нарушения в системата като цяло да бъдат установявани своевременно и да не се допускат риск, породен от интервенциите, извършени във връзка с мониторинга.

9.25. На база оценка на риска трябва да се определят местата, типът и честотата на мониторинг на лицата от персонала съобразно изпълняваните от тях дейности и близостта им до критичните зони. Мониторингът трябва да включва вземане на проби от персонала през определени интервали по време на производствения процес. Вземането на проби от персонала трябва да се осъществява по начин, който да не компрометира асептичния процес. Особено внимание трябва да се обръща на мониторинга на персонала след участие в критични

интервенции (най-малко на ръкавиците, но може да се наложи мониторинг и на части от работното облекло, в зависимост от относимото към съответния производствен процес), както и при всяко излизане на оператора от чистото помещение клас „В“ (проби от ръкавици и работно облекло). Когато след критични интервенции се извършва мониторинг на ръкавиците, външните ръкавици на оператора трябва да се подменят, преди дейността да продължи. Когато след критични интервенции се извършва мониторинг на работното облекло, работното облекло на оператора трябва да се подмени, преди дейността да продължи.

9.26. Персоналът, работещ в зоните от клас „А“ и „В“, подлежи на мониторинг за микробно замърсяване. Когато операциите се извършват ръчно (напр. асептично смесване или пълнене) и произтичащият от това риск, микробиологичният мониторинг на работното облекло трябва да бъде надлежно обоснован в СКЗ.

9.27. Когато мониторингът рутинно се извършва от персонал, изпълняващ дейности в производството, персоналот и изпълняваните от него дейности по мониторинга трябва да бъдат обект на регулярен надзор от страна на звеното за контрол на качество на производствения обект (вж. т. 8.19).

9.28. Производителите могат да въведат алтернативни системи за мониторинг, като ускорени методи, с оглед съкращаване времето за установяване на проблеми, свързани с микробиологично замърсяване и намаляване на риска за продукта. Такива ускорени и автоматизирани методи за осъществяване на мониторинг за микробно замърсяване могат да бъдат въведени след проведено валидиране, което да демонстрира, че тези методи са еквивалентни на установените или ги превъзхождат.

9.29. Методите и оборудването за пробовземане трябва да бъдат подробно описани, както и да са налични процедури за правилното извършване на пробовземането и тълкуване на получените резултати. Ефективността на избраните методи за пробовземане трябва да е подкрепена с подходящи данни.

9.30. В таблица 6 са посочени граници за предприемане на действие при замърсяване с жизнеспособни частици.

Таблица 6. Максимални граници за предприемане на действие при замърсяване с жизнеспособни частици

Клас	Проби от въздуха CFU/m ³	Петрита за седиментни частици от въздуха (диаметър 90 мм) CFU/4 часа ^{a)}	Контактни петрита (диаметър 55 мм) CFU/петри ^{b)}	Отпечатъци от ръкавици, включително с пет пръста на двете ръце CFU/ръкавица
„А“	Без растеж ^{в)}			
„В“	10	5	5	5
„С“	100	50	25	–
„D“	200	100	50	–

а) Петритата за седиментни частици от въздуха трябва да бъдат поставени в зони от класове „А“ и „В“ по време на операциите (включително по време на монтажа на оборудването) и да се сменят съгласно изискванията, но след не повече от 4 часа (времето на експозиция следва да се базира на валидирането, включително на изследванията за степента на микробно наличие след почистване и дезинфекция, и не трябва да оказва никакво отрицателно въздействие върху пригодността на използваната среда).

– В зони от класове „С“ и „D“ времето на експозиция (в границите на максималния интервал от 4 часа) и честотата на вземане на проби се определят на база системата за управление на риска за качеството.

– Времето на експозиция при отделните петрита за седиментни частици може да бъде по-малко от 4 часа.

б) Граничните стойности за контактните петрита се отнасят за повърхностите на оборудването, помещението и работното облекло в зони от класове „А“ и „В“. В зоните от класове „С“ и „D“ и в зависимост от функцията на тези зони обикновено не се изисква рутинен мониторинг на работното облекло.

в) Всеки установен микробиален растеж в зони от клас „А“ изисква провеждане на проучване.

Забележка 1. Посочените в таблицата по-горе методи за мониторинг са примерни, като може да се прилагат и други, при условие че са в състояние да предоставят информация за целия критичен процес, при който има възможност от замърсяване на продукта (напр. монтаж на асептична линия, асептична обработка, пълнене и зареждане на лиофилизатора).

Забележка 2. Посочените гранични стойности са в CFU (колонообразуващи единици). В случай че се използват различни или нови технологии, при които резултатите не се посочват в CFU, производителят следва научно да обоснове следваните гранични стойности и когато е възможно, да ги приравни и към CFU.

9.31. Видът на установените в зоните от клас „А“ и „В“ микроорганизми трябва да се определи, както и да се оцени потенциалното им въздействие върху качеството на продукта (за всяка засегната партида), като на оценка следва да се подложи и цялостното състояние на системата за контрол. Определянето на вида на установените в зоните от клас „С“ и „D“ микроорганизми също е необходимо, например при превизиране на границите за предприемане на действия или границите за предупреждение, като такова определяне трябва да се извърши и ако бъдат изолирани организми, насочващи към пропуски в системата за контрол или в почистването, както и при организми, които трудно се поддават на контрол, например спорообразуващи микроорганизми и плесени. Такива дейности трябва да се извършват достатъчно често, за да е налице ясна представа за флората, която обичайно се среща в тези зони.

Симулиране на асептичен процес (САП) (познато още като „media fill“)

9.32. Периодичната проверка на ефективността на прилаганите при асептичната обработка мерки за контрол трябва да включва провеждане на САП при използване на стерилна хранителна среда и/или заместител на продукта. Симулирането на асептичния процес не трябва да се възприема като основен метод за валидиране на асептичния процес или на негови аспекти. Ефективността на асептичния процес трябва да бъде осигурена чрез подходящо проектиране на самия процес, придържане към ФСК и мерките за контрол на асептичния процес, обучението и оценката на данните от провеждания мониторинг. Изборът на подходящи хранителна среда и/или заместител на продукта трябва да се основава на способността на средата и/или заместителя на продукта да имитира физическите характеристики на продукта, за които е установено, че представляват риск за стерилността по време на асептичния процес. Когато етапите на процеса могат пряко да засегнат жизнеспособността на попадналите като замърсители микроорганизми (напр. асептично произведени полутвърди продукти, прахообразни продукти, твърди материали, микросфери, липозоми и други фармацевтични форми, при които продуктът преминава през процеси по охлаждане, загряване или лиофилизация), е необходимо да се разработят алтернативни процедури, които възможно най-точно възпроизвеждат операциите. Когато в част от САП се използват заместващи материали като буфери, заместващият материал не трябва да инхибира растежа на потенциалните микробни замърсители.

9.33. Симулирането на асептичния процес трябва възможно най-точно да имитира рутинния процес на асептично производство и да включва всички критични етапи на производството и по-конкретно:

9.33.1. при провеждане на САП трябва да се подлагат на оценка всички асептични операции, извършвани след циклите на стерилизация и обеззаразяване на вложените в процеса материали до момента, в който контейнерът се запечатва;

9.33.2. при фармацевтичните форми, неподлежащи на филтриране, на оценка трябва да се подложат всички допълнителни асептични етапи;

9.33.3. когато асептичното производство се осъществява в инертна среда, инертният газ трябва да бъде заменен с въздух по време на симулацията, освен ако целта не е симулацията да бъде при анаеробни условия;

9.33.4. при процесите, при които е необходимо добавяне на стерилни прахообразни продукти, трябва да се използва подходящ заместващ материал, който да е поставен в контейнери, еднакви с използваните в реалния производствен процес;

9.33.5. трябва да се избягва изолираното симулиране на отделни операции (напр. процеси, включващи сушене, смесване, смилане и разделяне на стерилен прахообразен продукт); извършването на отделни симулации трябва да бъде документирано и обосновано, като се гарантира, че съвкупността от отделните симулации обхваща целия производствен процес;

9.33.6. процедурата по симулиране на процес, включващ лиофилизирани продукти, трябва да бъде представителна за всичките етапи от асептичната обработка, включително пълнене, транспортиране, зареждане, престой в камерата, разтоварване и запечатване, които следва да бъдат изпълнени съгласно документираните и обоснованите условия, представляващи „най-лошият възможен случай“ по отношение на работните параметри;

9.33.7. симулацията на процеса по лиофилизация трябва да имитира всички аспекти от процеса, с изключение на онези, които биха могли да засегнат жизнеспособността и възможността за установяване на замърсители; използваният разтвор не трябва да достига до точка на кипене или да замръзва; в зависимост от конкретната ситуация факторите, които се вземат предвид при разработване на САП, включват:

9.33.7.1. използване на въздух за нарушаване на вакуума вместо азот или други приложими в реалния процес газове;

9.33.7.2. възпроизвеждане на максималния времеви интервал между стерилизацията на лиофилизатора и употребата му;

9.33.7.3. възпроизвеждане на максималния времеви интервал между филтрирането и лиофилизацията;

9.33.7.4. количествени аспекти на „най-лошите възможни случаи“, например зареждане на максимален брой контейнери, възпроизвеждане на възможно най-дългия период за зареждане, по време на който камерата е отворена към околната среда.

9.34. При провеждане на САП трябва да се отчитат различните асептични манипулации и интервенции, характерни за реалния производствен процес, както и „най-лошите възможни случаи“, като се обръща внимание на следното:

9.34.1. Същинските и коригиращите интервенции трябва да се извършват по начин и с честота, наподобяващи характерните за реалния асептичен производствен процес;

9.34.2. включването на интервенции в САП и честотата им на провеждане трябва да са основани на риска за стерилността на продукта. 9.35. Симулирането на асептичния процес не трябва да се използва за обосноваване на практики, които биха повишили риска от замърсяване.

9.36. При разработване на плана за САП трябва да се обрне внимание на следното:

9.36.1. определяне на „най-лошите възможни случаи“ с отчитане на съответните променливи, като размер на контейнера, скорост на линията и въздействието, което тези фактори оказват върху процеса; резултатът от оценката трябва да обосновава избраните стойности на променливите;

9.36.2. определяне на представителни размери на комбинациите контейнер/средство за затваряне, които да се използват при валидиране; в случай че е налице научна обосновка за еквивалентност при различни продукти, може да се приложи подход на групиране или матричен подход при валидирането на една и съща конфигурация от контейнер/средство за затваряне;

9.36.3. максималните допустими периоди на престой за незащитени по време на асептичния процес продукти и оборудване;

9.36.4. обема, дозиран в един контейнер, като същият да бъде достатъчен, за да се гарантира, че хранителната среда влиза в контакт с всички повърхности на оборудването и компонентите, които може пряко да замърсят стерилния продукт; използваният обем трябва да осигурява достатъчно свободно пространство в контейнера за потенциално микробно развитие и да гарантира, че по време на визуална проверка ще бъде установена евентуална мътност;

9.36.5. спазване на изискването инертният газ, използван в рутинния асептичен производствен процес, да бъде заменен с въздух, освен ако целта не е провеждане на анаеробна симулация; при този вид симулации трябва да се разгледа и възможността за включване на периодични анаеробни симулации като част от цялостната стратегия за валидиране (вж. т. 9.33.3);

9.36.6. в избраната хранителна среда трябва да може да се развие определена група референтни микроорганизми съгласно описаното в приложимата фармакопея, които микроорганизми да са в достатъчна степен представителни за изолираните в обекта;

9.36.7. методът за установяване на микробно замърсяване трябва да бъде научно обоснован и да осигурява надеждното откриване на замърсяване;

9.36.8. симулацията на процеса трябва да бъде с достатъчна продължителност, за да могат да бъдат оценени както самият процес, така и операторите, извършващи интервенции, действията им при предаване на работна смяна и способността като цяло на работната средата да осигури необходимите условия за производство на стерилен продукт;

9.36.9. когато производителят прилага различни или удължени работни смени, САП трябва да се разработи така, че да обхваща всички фактори, характерни за отделните смени, за които е преценено, че представляват риск за стерилността на продукта, например максимален период от време, в който операторът може да присъства в чистото помещение;

9.36.10. симулиране на обичайните прекъсвания в асептичното производство, по време на които процесът не протича (напр. смяна на работни смени, презареждане на дозиращи съдове, внасяне на допълнително оборудване);

9.36.11. да се гарантира, че мониторингът на средата се осъществява спрямо изискванията за рутинно производство и обхваща цялата продължителност на симулацията;

9.36.12. при кампанийно производство, например при използване на бариерни технологии или производство на стерилни активни вещества, симулацията на процеса трябва да бъде така разработена и проведена, че да се симулират рисковете, свързани както със започването, така и с края на производствената кампания, и да се демонстрира, че продължителността на кампанията не представлява риск;

9.36.13. като допълнителна гаранция или за целите на проучвания при отклонения може да се провежда „САП при завършване на производство или кампания“; такъв подход трябва да бъде обоснован в СЗК и не може да замества рутинните САП; в случай че такъв подход се прилага, трябва да бъде доказано, че остатъчният продукт не оказва негативно въздействие върху възможността за установяване на потенциално микробно замърсяване.

9.37. При производство на стерилни активни вещества партидата трябва да бъде с достатъчен размер, за да бъде представителна за рутинната операция, да симулира интервенции в „най-лошия възможен случай“ и да обхваща всички повърхности, които може да влязат в контакт със стерилния продукт. Всички материали, използвани за симулация (заместващи продукти и хранителни среди), трябва да се подложат на оценка за микробно замърсяване. Материалите, използвани за симулация, трябва да бъдат в достатъчно количество, за да се осъществи оценка на симулирания процес, и не трябва да компрометират възможността за установяване на микроорганизми.

9.38. Симулирането на асептичния процес е необходимо да се проведе като част от първоначалното валидиране, като трябва да се извършат най-малко три последователни симулирани изпитвания с удовлетворителен резултат. Изпитванията трябва да обхващат всички работни смени, по време на които се извършват асептични дейности, както и да се провеждат след всяко съществено изменение на работните практики, съоръженията, доставчиците на услуги или оборудването, оказващи въздействие върху осигуряване стерилността на продукта (напр. промени в системата за ОВК или в оборудването, промени в процеса, броя работни смени и броя на заетите лица от персонала, продължителни спираня на съоръжението). Обикновено САП трябва да се извършва два пъти годишно (периодично ревалидиране през приблизително шест месеца) за всеки асептичен процес, всяка линия за дозиране и всяка работна смяна. Всеки оператор трябва да е участвал най-малко в едно успешно проведено САП годишно. В някои случаи е необходимо САП да се извърши и след последната произведена партида, преди съоръжението да бъде спряно, преди дълги периоди на престой или преди извеждане от експлоатация или преместване на дадена линия.

9.39. В случаите на ръчно извършвани операции (напр. асептично смесване или пълнене) всеки тип контейнер, средство за затваряне на контейнер и средство за придвижване на оборудване трябва да преминат първоначално валидиране, като всеки оператор трябва да участва най-малко в три последователни и успешно проведени САП, след което ревалидирането се извършва чрез провеждане на САП приблизително на всеки 6 месеца. Размерът на партидата за САП трябва да наподобява този, използван в рутинния асептичен производствен процес.

9.40. Броят обработени (напълнени) единици за целите на САП трябва да бъде достатъчен, за да се симулират ефективно всички основни дейности, свързани с процеса на асептично производство. Избраният брой единици за дозиране трябва да бъде обоснован в СКЗ. Обикновено се дозират не по-малко от 5000 до 10 000 единици. При малки партиди (под 5000 дозирани единици) броят на контейнерите за целите на САП трябва да се равнява поне на размера на производствената партида.

9.41. Напълнените за целите на САП единици трябва да се разклащат, завършат и обръщат преди инкубирането им, за да се гарантира максимален контакт на хранителната среда с вътрешната повърхност на контейнера. Всички напълнени и годни за изпитване единици трябва да се инкубират и подложат на оценка, включително единиците с козметични дефекти или такива, преминали неразрушителен контролен тест по време на производството. В случай че по време на симулацията на процеса някои от дозираните единици се отстраняват, а не се инкубират, техният брой трябва да бъде съпоставим с единиците, отстранявани по време на рутинното дозиране, като в производствените процедури трябва да е посочено, че таква отстраняване се извършва при същите обстоятелства (т.е. вид интервенция, местоположение на линията, брой на отстранени единици). При интервенция, свързана с дозиране на хранителна среда, не трябва да се отстраняват повече единици, отколкото биха били отстранени по време на рутинното производство. Примерите може да включват единици, които трябва да се отстранят при рутинен производствен процес след процеса по монтаж или след определен вид интервенция. С цел оценка на рисковете от замърсяване по време на асептична подготовка или задължителни прочиствания на линиите въпросните единици обикновено се инкубират отделно и получените резултати не е задължително да бъдат част от критериите за успешност на проведното САП.

9.42. Когато процесите включват използване на материали, които влизат в контакт с повърхности, които от своя страна са в контакт с продукта, но след това тези материали се изхвърлят (напр. промивни води), то изхвърленият материал трябва да се симулира с хранителна среда и да се инкубира като част от САП, освен ако не е обосновано, че този процес на изхвърляне няма да се отрази на стерилността на продукта.

9.43. Единиците, напълнени за целите на САП, трябва да се инкубират в прозрачен контейнер, за да се позволи визуална инспекция за наличие на микробно развитие. В случаите, в които контейнерите за продукт не са прозрачни (напр. от кафяво стъкло, непрозрачна пластмаса), вместо тях може да се използват прозрачни контейнери с идентична форма и размери, за да се позволи откриването на замърсяване. Ако това е невъзможно, трябва да се разработи и валидира подходящ метод за установяване на микробно развитие. Винаги, когато е възможно, видът на изолираните от замърсените единици микроорганизми трябва да се определи, за да се подпомогне установяването на потенциалния източник на замърсяване.

9.44. Напълнените за целите на САП единици трябва да се инкубират своевременно, за да се гарантира ефективното установяване на потенциални замърсители. Изборът на условия за инкубиране и продължителността на процеса трябва да бъдат научно обосновани и валидирани, за да осигуряват необходимото ниво на чувствителност за установяване на микробно замърсяване.

9.45. След приключване на инкубацията:

9.45.1. напълнените за целите на САП единици трябва да се инспектират от квалифициран и обучен за установяване на микробно замърсяване персонал; инспекцията трябва да се извършва при необходимите за откриването на микробно замърсяване условия;

9.45.2. пробите от напълнените единици трябва да се подлагат на положителен контрол чрез инокулиране на подходящ набор от референтни микроорганизми, които са представителни за изолираните в обекта микроорганизми.

9.46. Целта трябва да бъде отсъствие на растеж. Всяко наличие на замърсена единица трябва да води до заключението, че САП е неуспешно и следва да се предприемат следните действия:

- 9.46.1. проучване с цел установяване на най-вероятната(ите) първопричина(и);
- 9.46.2. определяне и прилагане на подходящи коригиращи мерки;
- 9.46.3. извършване на достатъчно на брой успешни, последователно повторени САП (обикновено не по-малко от три), за да се демонстрира, че контролът върху процеса е възстановен;
- 9.46.4. преглед на всички относими записи, свързани с асептичното производство, след последното успешно САП;
- 9.46.4.1. резултатът от този преглед трябва да включва и оценка на риска от потенциални нарушения на стерилността при партидите, произведени след последното успешно САП;
- 9.46.4.2. всички произведени партиди, които все още не са освободени за пускане на пазара, трябва да се включат в обхвата на проучването; решенията, свързани с освобождаването им, трябва да се основават на резултатите от проучването;
- 9.46.5. всички продукти, произведени на дадена асептична линия след неприемливи резултати от САП, трябва да бъдат карантинирани до задоволителното отстраняване на несъответствията, установени при тази симулация;
- 9.46.6. когато проучването на първопричината установи, че неприемливите резултати се дължат на дейността на оператора, трябва да се предприемат действия за ограничаване дейността на съответния оператор до провеждането на подходящо обучение и проверка на квалификацията му;
- 9.46.7. производството може да се възобнови само след успешно приключило ревалидиране.
- 9.47. Всички САП трябва да се документират и да включват подробна информация за обработените единици (напр. напълнени единици, инкубирани и неинкубирани единици). Документацията трябва да съдържа обосновка за напълнените и неинкубирани единици. Всички интервенции, извършени по време на САП, трябва да се документират, включително информация за началния и крайния час на всяка интервенция и участвалото лице. Всички данни от мониторинга за микробно замърсяване, както и други данни от проведени изпитвания, трябва да се впишат в документацията на произведената при САП партида.
- 9.48. Симулирането на асептичния процес може да се прекъсва само когато съответните процедури изискват такова действие и при производствените партиди. В такива случаи се провежда документирано проучване.
- 9.49. Даден асептичен процес трябва да се подлага на повторно първоначално валидиране, когато:
- 9.49.1. конкретният асептичен процес продължително време не е бил извършван;
- 9.49.2. настъпила е промяна в процеса, оборудването, процедурите или работната среда, която потенциално може да повлияе на асептичния процес, или са добавени нови контейнери за продукта или нови комбинации от контейнер/средство за затваряне.
10. Контрол на качеството (КК)
- 10.1. Производственият обект трябва да разполага с персонал с подходящо обучение и опит в областта на микробиологията, осигуряване на стерилност и познания за процесите, за да оказва съдействие при проектиране на производствените дейности, при мониторинга на средата, както и за провеждане на проучванията, при които се оценява въздействието на микробиологични събития върху безопасността на стерилния продукт.
- 10.2. Спецификациите за изходните суровини, компонентите и продуктите трябва да включват изисквания за гранични стойности за съдържание на микроби, частици и ендотоксини/пирогени, когато необходимостта от това е установена чрез мониторинг и/или е посочена в СКЗ.
- 10.3. Всяка партида трябва да се подлага на анализ за микробиологично замърсяване (бионатоварване) както при асептично дозираните, така и при крайно стерилизираните продукти, а резултатите да се отчетат при окончателния преглед на партидата. Трябва да бъдат определени гранични стойности за микробиологично замърсяване (бионатоварване) на продукта непосредствено преди крайния стерилизиращ филтър или при крайната стерилизация, които да са съобразени с ефективността на предстоящия метод за стерилизация. Трябва да се вземат проби, които да бъдат представителни за „най-лошия възможен случай“ (напр. в края на периода на престой). Когато за крайно стерилизирани продукти са определени параметри на стерилизация, водещи до свръхунищожаване, бионатоварването може да се следи през подходящи, предварително определени интервали.
- 10.4. Когато продуктите са разрешени за параметрично освобождаване, трябва да се разработи и прилага допълнителна програма за проследяване на бионатоварването преди стерилизиране на напълнения продукт и след това да се премине към цикъла на стерилизация, като на изпитване за бионатоварване се подлага всяка партида. Местата за вземане на проби от напълнените единици преди стерилизация трябва да се базират на данни за „най-лошия възможен случай“ и да бъдат представителни за партидата. Всички организми, установени при тестовете за бионатоварване, трябва да се идентифицират и да се определи въздействието им върху ефективността на процеса по стерилизация. Когато е приложимо, трябва да се следи и нивото на ендотоксини/пирогени.
- 10.5. Тестът за стерилност, на който се подлага крайният продукт, трябва да се възприема само като последната от поредицата мерки за контрол, чрез които се гарантира стерилността. Този тест не може да се използва за потвърждаване стерилността на продукт, който не съответства на зададените му характеристики, съгласно установените процедури и данни от валидирането.
- Тестът за стерилност трябва да бъде валидиран за конкретния продукт.
- 10.6. Тестът за стерилност трябва да се провежда в асептични условия. Пробите, взети за целите на изпитването за стерилност, трябва да бъдат представителни за цялата партида, като трябва да се вземат проби от онези части на партидата, които се считат за изложени на най-голям риск от замърсяване, например:
- 10.6.1. при асептично дозираните продукти пробите трябва да включват контейнери, напълнени в началото и в края на партидата; въз основа на риска следва да се прецени необходимостта от вземане на допълнителни проби, например след критични интервенции;
- 10.6.2. при термично стерилизирани продукти в крайните си опаковки взетите проби трябва да бъдат представителни за местата, при които са налице „най-лошите възможни условия“ (например онези част от заредения за стерилизация продукт, при която температурата потенциално е най-ниска или която се нагрива най-бавно);
- 10.6.3. при лиофилизирани продукти трябва да се вземат проби от всяко заредено за лиофилизация количество продукт.
- Забележка.* Когато производственият процес включва подпартиди (напр. при крайно стерилизирани продукти), проби за стерилност се вземат от всяка подпартида и всяка подпартида се подлага на изпитване за стерилност. При необходимост на подпартидите се провеждат и други изпитвания на крайния продукт.
- 10.7. При някои продукти не е възможно резултатът от изпитването за стерилност да бъде получен преди освобождаването на партидата поради краткия срок на годност на продукта. В тези случаи трябва да се оценят и документират допълнителни предприетите мерки по отношение проектирането на процеса, както и необходимостта от извършване на допълнителен мониторинг и/или въвеждане на алтернативни методи на изпитване, с цел намаляване на установените рискове.
- 10.8. Всеки прилаган метод за обеззаразяване на външните повърхности на стерилните проби преди изпитването им (напр. чрез пари на водороден пероксид, ултравиолетови лъчи) не трябва да се отразяват негативно върху чувствителността на метода за изпитване на пробата или на нейната годност.
- 10.9. Хранителната среда, използвана за изпитване на продукти, трябва предварително да бъде подложена на контрол на качеството съгласно приложимата фармакопея. Хранителната среда, използвана за мониторинг на работната среда и симулиране на асептичен процес, преди използване трябва да се подложи на изпитване за стимулиране или от растежа чрез използване на научно обоснована и подходящо подбрана група от референтни микроорганизми, включително такива, които са представителни за изолираните в обекта. Като правило изпитванията за контрол на качеството на хранителните среди се извършват от крайния им потребител. Когато изпитването на хранителната среда е извършено от външен изпълнител или от доставчика на средата, решението за приемане на резултатите от това изпитване трябва да бъде обосновано, а условията на транспорт и пренасяне да са ясно определени.
- 10.10. Данните от мониторинга на работната среда, както и данните за тенденциите, установени за съответните класифицирани зони, трябва да се анализират като част от сертифицирането/освобождаването на партидата. В процедура трябва да са описани действията, които следва да се предприемат, когато данните от мониторинга на работната среда показват негативна тенденция или превишаване на определените гранични стойности. При продукти с кратък срок на годност е възможно някои данни от мониторинга на работната среда да не са налични към момента на производството. В тези случаи трябва да се прегледат и вземат предвид най-актуалните налични данни. При производството на такива продукти следва да се обмисли възможността за използване на бързи/алтернативни методи.
- 10.11. В случаите, в които за общи производствени цели се използват бързи и автоматизирани микробиологични методи, тези методи трябва да бъдат валидирани за съответния(ите) продукт(и) или процеси.“

Заключителна разпоредба

§ 3. Наредбата влиза в сила от деня на обнародването ѝ в „Държавен вестник“, с изключение на измененията в § 2, т. 8.123 от раздел I „Производство на стерилни ветеринарномедицински продукти“, глава трета „Допълнителни изисквания при производството на различни категории ветеринарномедицински продукти“ от приложението към чл. 1, ал. 1, която влиза в сила от 25.08.2024 г.

За министър: **Мирослав Маринов**