

## 5. ÁLLATGYÓGYÁSZATI OLTÓANYAGOK

### Ely

Az állatgyógyászati oltóanyagok gyártásának különleges sajátosságai vannak, melyeket a minőségbiztosítási rendszer kialakításánál és működtetésénél figyelembe kell venni.

Tekintettel arra, hogy az állatfajok és a fajspecifikus kórokozók száma igen nagy, a termékválaszték igen széles, de az oltóanyaggyártás volumene gyakran kicsi, ezért elfogadott a kampányszerű gyártás. Az oltóanyaggyártás speciális jellege (tenyésztési lépések, a végső sterilizálás hiánya, stb.) miatt viszont a termékeket különös gonddal kell óvni a szennyeződéstől és a keresztszennyeződéstől. A környezet védelmére is gondot kell fordítani, különösen akkor, ha a gyártás során patogén vagy exotikus kórokozókkal dolgoznak, a dolgozókat pedig különös gonddal kell óvni az emberre nézve patogén kórokozókkal való oltóanyaggyártás során.

Ezek a tényezők, valamint az oltóanyagok eredendő változékonysága és az a tény, hogy a végtermék minőségellenőrző vizsgálatai kevésbé alkalmasak arra, hogy a termékről kielégítő információt nyújtsanak, a minőségbiztosítási rendszer kiemelt jelentőségét támasztják alá. Nem lehet eléggé hangsúlyozni a szabályos gyógyszergyártás (GMP) és ezen irányelv szempontjai szerinti ellenőrzés szükségességét. Nagyon fontos, hogy a GMP különböző szempontjai (berendezések, gyártóhelyek, termék, stb.) szerint végzett ellenőrzések során keletkezett adatokat kritikusan értékeljük, és olyan szakmai döntéseket kell hozni, amelyek megfelelő intézkedésekhez vezetnek és ezeket dokumentálni kell.

### Személyzet

1. Az oltóanyagok gyártásában érintett területeken dolgozó személyzet minden tagjának (beleértve a takarító- és karbantartó személyzetet is) a higiéné és mikrobiológia terénoktatásban kell részesülnie és megfelelő ismeretekkel kell rendelkeznie, továbbá speciális képzésben kell részt vennie a termékekről, amelyekkel foglalkozik.
2. A felelős személyzetnek az alábbi szakterületek közül kell egy vagy több területen szakképesítéssel rendelkeznie: állatorvos-tudomány, bakteriológia, biológia, biometria, farmakológia, gyógyszerészet, immunológia, kémia, orvostudomány, parazitológia és virológia, valamint megfelelő tudással kell rendelkeznie a környezetvédelmi óvintézkedések területén.
3. A személyzetet óvni kell a gyártásban használt biológiai ágensek által okozott lehetséges fertőzésektől. Biológiai ágensek esetében, ha ismeretes, hogy emberekben megbetegedést váltanak ki, megfelelő intézkedéseket kell tenni, hogy az ágenssel, vagy a kísérleti állatokkal dolgozó személyzet fertőződését elkerüljük.

Ha szükséges, a személyzetet védőoltásban kell részesíteni, és orvosi ellenőrzés alatt kell tartani.

4. Megfelelő óvintézkedésekkel meg kell akadályozni, hogy a biológiai ágens a személyzet révén a gyártás helyéről kikerüljön. A biológiai ágens természetétől függően az intézkedések magukba foglalhatják a terület elhagyása előtt a teljes ruhaváltást és a kötelező zuhanyozást.

Az oltóanyagok esetében különösen nagy a személyzet révén bekövetkező szennyeződés és keresztszennyeződés veszélye.

A személyzet révén bekövetkező szennyeződés kiküszöbölésére olyan intézkedéseket és eljárásokat kell fogantatosítani, amelyek biztosítják, hogy a gyártás különböző szakaszaiban a dolgozók a megfelelő védőöltözetet viseljék.

A termelésben résztvevő személyzet révén bekövetkező keresztszennyeződés megelőzésére olyan intézkedéseket és eljárásokat kell fogantatosítani, amelyek megakadályozzák, hogy a személyzet egyik területről a másikra juthasson anélkül, hogy a fertőzésveszély kiküszöbölésére a megfelelő óvintézkedéseket megtenné. . Amennyiben a személyzet olyan területen dolgozik, ahol fennáll az élő mikroorganizmusokkal való szennyeződés lehetősége, vagy ahol állatokat tartanak, akkor ugyanazon a munkanapon ne menjen át olyan területre, ahol más termékekkel, vagy mikroorganizmusokkal dolgoznak. Ha az átjárás nem kerülhető el, akkor a gyártásban résztvevő személyzetnek világosan megfogalmazott fertőtlenítési eljárásokat kell követnie, beleértve a ruházat és a lábbeli cseréjét, és amennyiben szükséges, a zuhanyozást is.

Ha a személyzet olyan fertőzött területre lép, ahol zárt, külső felületükön fertőtlenített palackokban lévő tenyészeteket vizsgálnak és a megelőző tizenkét órában a kórokozókkal nyitott rendszerben nem dolgoztak, akkor ez nem tekinthető fertőzésveszélynek, kivéve, ha exotikus kórokozóról van szó.

### Helyiségek

6. A helyiségeket úgy kell tervezni, hogy a termék és a környezet veszélyeztetése a lehető legkisebb legyen .

Ez a zárt, tiszta, tiszta/zárt vagy ellenőrzött területek kialakításával érhető el.

7. Az élő biológiai ágensekkel zárt területen kell dolgozni. A zártság fokát a mikroorganizmus patogenitása határozza meg, illetve az, hogy exotikus kórokozónak minősül-e. (E tekintetben az Európai Unió más ide vonatkozó jogszabályait, pl. a 90/219/EEC és 90/220/EEC irányelveket is alkalmazni kell.)
8. Az inaktivált biológiai ágensekkel tiszta térben kell dolgozni. Akkor is tiszta térre van szükség, ha soksejtű szervezetekből izolált nem fertőzött sejtekkel kell dolgozni , illetve néhány esetben a sterilre szűrt tápfolyadékok esetében is.
9. Olyan termékek, illetve összetevőik esetében, amelyeket később nem sterilizálnak, a nyitott edényekben végzett műveleteket B szintű környezetben elhelyezett lamináris (A szintű) munkaállomásokban kell végezni.

10. Egyéb olyan műveleteket, ahol élő biológiai ágensekkel dolgoznak (minőségellenőrzés, kutatás és diagnosztikai szolgáltatások) kellően zárt és elkülönített módon kell végezni, ha ugyanabban az épületben termelő tevékenységet is végeznek. A zárttság fokát a biológiai ágens patogenitása határozza meg, és az, hogy az exotikus kórokozók közé sorolták-e. Amikor diagnosztikai tevékenység folytatására kerül sor, mindig fennáll a kockázata annak, hogy nagymértékben patogén kórokozó kerül behurcolásra. Ezért a zártzártknak olyan mértékűnek kell lennie, hogy alkalmas legyen az ilyen veszélyek elhárítására. Zárt körülmények alkalmazása válhat szükségessé abban az esetben is, ha a minőségellenőrzési, vagy egyéb tevékenységet a termék előállításának közvetlen közelében levő épületben végzik.
11. A zárt gyártóhelyeknek könnyen fertőtleníthető kivitelűeknek kell lenniük, és a következő sajátságokkal kell rendelkezniük:
  - a) Nem lehet közvetlen szellőzése a külvilágba;
  - b) negatív nyomású szellőzéssel kell ellátni. A levegőt nagy hatékonyságú levegőszűrőkön /HEPA (high efficiency purified air)/ át kell kiszívni, és nem szabad recirkuláltatni, kivéve, ha egy további HEPA szűrés után ugyanabba a térbe vezetik vissza (ez a feltétel rendszerint úgy teljesül, hogy a recirkuláltatott levegőt a terület normál ellátó HEPA szűrőin vezetik át). Az egyes területek közötti levegő recirkuláltatás csak akkor engedhető meg, ha az elszívott levegő két HEPA szűrőn halad át. Ebben az esetben az első szűrőt folyamatosan ellenőrizni kell, hogy sértetlen-e és megfelelő intézkedéseket kell hozni az esetleges meghibásodás esetére; ;
  - c) az exotikus kórokozókvaló műveletek végzésére használt gyártóhelyeket két sorbakötött HEPA szűrőkészleten keresztül kell szellőztetni, és a termelőhelyről származó levegőt nem szabad recirkuláltatni;
  - d) legyen megfelelő gyűjtő- és fertőtlenítő rendszer az elfolyó szennyvizek részére, ideértve a sterilizátorokban, biogenerátorokban, stb. keletkező fertőző kondenzvizet is. A szilárd hulladékokat, beleértve az állati tetemekeket is, megfelelő eljárással fertőtleníteni, sterilizálni kell, vagy el kell hamvasztani. A fertőzött szűrőket biztonságos módon el kell távolítani;
  - e) az öltözőket úgy tervezzék és használják, hogy egyben légszilipként is szolgáljanak és igény szerint mosdási, vagy zuhanyozási lehetőséggel legyenek ellátva. A légnyomás különbségeket úgy kell beállítani, hogy a munkaterület és a külső környezet között ne legyen légáramlás, illetve ne álljon fenn a munkaterületen kívül viselt ruházat szennyeződésének a veszélye;
  - f) legyen egy olyan légszilip az eszközök átadására, amelyet úgy szerkesztettek meg, hogy a fertőzött levegőnek ne legyen szabad útja a munkaterület és a külső környezet között, illetve az eszközök ne fertőződhessenek a zsilipen belül. A légszilipet úgy kell méretezni, hogy a rajta áthaladó anyagok hatékony felületi fertőtlenítését lehetővé tegye. Meg kell fontolni egy időzítő kapcsoló beépítését a reteszelte ajtó szerkezetbe, hogy a hatékony fertőtlenítéshez elegendő idő álljon rendelkezésre;

g) gyakran sz-ks;g van egy olyan kétajtós átadó autoklávra, amely a hulladék biztonságos eltávolítására és a steril anyagok bevitelére szolgál.

12. Az anyagátadó zsilipek és az öltözőhelyiségek ajtajait olyan reteszelő mechanizmussal, vagy más alkalmas rendszerrel kell ellátni, amely biztosítja, hogy egyszerre csak egy ajtó lehessen nyitva. Az öltözőket azonos szintű levegőszűréssel kell ellátni, mint a munkateret, és megfelelő légcsertét biztosító, a munkatértől független elszívó rendszerrel kell rendelkezniük. Az anyagátadó zsilipeket rendszerint ugyanilyen módon kell szellőztetni, de elfogadható lehet a nem szellőztetett, vagy csak levegő befúvással felszerelt átadó zsilip is.
13. Azokat a termelési folyamatokat, ahol fennáll a befertőződés veszélye, pl. a sejtfenntartás, táptalajkészítés, vírusszaporítás, stb. elkülönített munkaterületeken kell végezni. Az állatokat és az állati eredetű termékeket megfelelő óvatossággal kell kezelni.
14. A fertőtlenítésnek különösen ellenálló biológiai ágensekkel (pl. spóráképző baktériumok) való munka számára a munkaterületet el kell különíteni, és mindaddig csak arra a célra lehet használni, amíg a biológiai ágenszt nem inaktiválták.
15. A keverés és az azt követő letöltés kivételével egy munkaterületen belül egyszerre csak egy biológiai ágenssel lehet dolgozni.
16. A gyártóhelyeket úgy kell megtervezni, hogy az egyes kampányok között validált módszerek alkalmazásával fertőtleníthetők legyenek.
17. A biológiai ágensek termelését ellenőrzött (C szintű) munkatérben is el lehet végezni, amennyiben azt teljesen zárt és hővel sterilizált berendezésekben végzik, valamint minden csatlakozó idomot összekapcsolás után, illetve megbontás előtt hővel sterilizálnak. El lehet fogadni azt is, hogy az összeillesztéseket helyi lamináris légáramban végezzék, feltéve, hogy a csatlakozások száma nem túl nagy, megfelelő aszeptikus technikát alkalmaznak, és nincs tömítetlenség. A csatlakozók bontása előtti sterilizálás paramétereit az alkalmazott mikroorganizmusra validálni kell. Ugyanazon munkatérben akkor lehet különböző biogenerátorokban különböző termékeket elhelyezni, ha nem áll fenn a keresztzennyezés veszélye. A különlegesen zárt körülményeket igénylő organizmusokkal azonban az ilyen típusú termékekre kijelölt munkaterületeken kell dolgozni.
18. Az állatházakban, ahol az oltóanyagtermelés céljára szánt állatokat tartják, megfelelő zárt és/vagy tiszta tereket kell kialakítani, és az egyéb állatházaktól el kell különíteni.  
  
Megfelelően zárt állatházakban kell tartani azokat az állatokat, amelyeket olyan minőségellenőrzési eljárásokban használnak, ahol patogén kórokozókat is alkalmazni kell.
19. A termelő területekre csak az arra felhatalmazott személyzet juthat be. Erre vonatkozóan a megfelelő helyeken világos és tömör írásos utasításokat kell elhelyezni.
20. Az egyes helyiségekre vonatkozó dokumentumoknak a gyártóhely alapadataiban könnyen hozzáférhetőnek kell lenniük.

A gyártóhelyet és az épületeket kellő részletességgel (tervek és írásos magyarázatok segítségével) oly módon kell leírni, hogy az egyes helyiségek rendeltetése, használatának feltételei, valamint a bennük feldolgozott biológiai ágensek jól azonosíthatóak legyenek. A személy- és anyagforgalom útvonalát is világosan ki kell jelölni.

A gyártóhelyen, az állatházakban, vagy egyéb módon elhelyezett állatfajokat egyértelműen azonosítani kell.

A gyártóhely közvetlen környezetében folyó tevékenységeket is fel kell tüntetni.

A zárt és/vagy tiszta terű üzemek terveiben ki kell térni a szellőzési rendszerre, fel kell tüntetni a be- és kivezetéseket, a szűrőket és azok jellemzőit, az óránkénti teljes légcserek számát és a nyomáskülönbségeket. Meg kell adni azt is, hogy melyik nyomáskülönbség értékeket lehet kijelzőkkel nyomon követni.

### Berendezések

21. Az alkalmazott berendezéseket úgy kell megtervezni és kialakítani, hogy minden egyes termék gyártására vonatkozó egyedi követelménynek megfeleljenek.

Az üzembe helyezés előtt a berendezést kvalifikálni és validálni, majd ezt követően rendszeresen karbantartani és validálni kell.

22. Ahol az indokolt, a berendezésnek megfelelő módon biztosítani kell a biológiai ágensnek a környezettől való közvetlen elzárását.

Ahol az indokolt, a berendezést úgy kell megtervezni és kivitelezni, hogy könnyen és hatékonyan fertőtleníthető és/vagy sterilizálható legyen.

23. A biológiai ágenssel közvetlen érintkezésbe kerülő zárt berendezést úgy kell megtervezni és kivitelezni, hogy megakadályozzon bármilyen szivárgást, valamint cseppecske és aeroszol képződést.

A gázok be- és kivezető csomópontjait a megfelelő védelem céljából pl. hidrofób sterilizáló szűrőkkel kell felszerelni.

Anyag bevitelét, vagy kivételét zárt sterilizálható rendszer segítségével, vagy esetleg megfelelő lamináris légáramban lehet elvégezni.

24. Ahol szükséges, a berendezést használat előtt lehetőleg túlnyomásos száraz gőzzel alaposan sterilizálni kell. Amennyiben a gőzzel való sterilizációt a berendezés tulajdonságai nem teszik lehetővé, más módszerek is elfogadhatóak. Fontos, hogy az asztali centrifugák és a vízfürdők se kerüljék el a figyelmünket.

A tisztításra, elválasztásra és koncentrálásra használt berendezéseket sterilizálni vagy fertőtleníteni kell, legalább mielőtt más termék előállítására használjuk őket. Meg kell vizsgálni, hogy a sterilizálási eljárás hogyan befolyásolja a berendezés hatékonyságát és validáltságát, hogy meghatározhassuk a berendezés élettartamát.

Valamennyi sterilizálási módszert validálni kell.

25. A berendezéseket úgy kell tervezni, hogy a különböző organizmusok és termékek közötti keveredést megakadályozzák. A csővezetéseket, szelepeket és szűrőket a funkciójuknak megfelelő azonosítással kell ellátni.

A fertőzött és nem fertőzött edényzet számára külön inkubátorokat kell használni, és általánosságban ugyanez érvényes a különböző organizmusokra és sejtekre is. Egynél több organizmus, vagy sejtípus egy inkubátorban csak akkor helyezhető el, ha az edényeket megfelelő módon lezárták, a felületükön fertőtlenítették, és egymástól megfelelően elkülönítették. A tenyésztőedényeket, stb. egyedileg címkével kell ellátni. Ezek tisztítása és fertőtlenítése nehéz és különleges figyelmet igénylő feladatot jelent.

A biológiai ágensek vagy termékek tárolására használt berendezést úgy kell tervezni és használni, hogy minden lehetséges keveredést kiküszöböljünk. Minden egyes anyagot szivárgásmentes tartályban, világos és egyértelmű jelöléssel ellátva kell tárolni. Az olyan anyagokat, mint a sejtek és organizmusok törzstenyészetei, dedikált berendezésekben kell tárolni.

26. Azokat a fontos berendezéseket, amelyek például hőmérsékletszabályozást igényelnek, adatkiró és/vagy riasztó rendszerrel kell ellátni.

A meghibásodások elkerülésére megelőző karbantartási rendszert kell üzemeltetni és elemezni kell a rögzített adatok trendjét is.

27. A liofilizáló berendezések berakodása megfelelő tiszta/zárt területet igényel.

A liofilizáló berendezések kirakodása szennyezi a közvetlen környezetet. Az egy ajtóval ellátott liofilizálók esetében a tiszta teret a következő gyártási tétel bevitele előtt fertőtleníteni kell, kivéve ha ugyanazon kórokozóról van szó. Az átadó rendszerű liofilizálókat minden ciklus után sterilizálni kell, mielőtt a tiszta tér felől kinyitásra kerülnek.

A liofilizáló készülékek sterilizálását a 24. pontnak megfelelően kell elvégezni. Kampányszerű gyártás esetén legalább minden kampány végén el kell végezni a sterilizálást.

### Állatok és állatházak

28. Az állattartó helyekre, a tartásra és a karanténra vonatkozó általános elveket az Európai Unió 86/609 számú irányelve rögzíti.
29. Az állatházakat megfelelően kell megtervezni, és az egyéb gyártóhelyektől elkülönítve kell elhelyezni.
30. A termelésben felhasznált állatok egészségi állapotát meg kell határozni, nyomon kell követni, és regisztrálni kell. Bizonyos állatokat az egyes monográfiákban rögzített módon kell kezelni (pl. a specifikus kórokozótól mentes /SPF/ állományokat).
31. Az állatok, a biológiai ágensek és az elvégzett vizsgálatok jelölésére olyan azonosító rendszert kell alkalmazni, amely kizárja bármiféle keveredés kockázatát, és biztosítja valamennyi potenciális veszély megfelelő kezelését.

### Fertőtlenítés - Hulladékkezelés

32. A fertőtlenítés és/vagy hulladék és szennyvízkezelés különlegesen fontos lehet az oltóanyagok gyártása során. Különös gondot kell fordítani arra, hogy az alkalmazott eljárások és berendezések megakadályozzák a környezetszennyezést, valamint validáltak és kvalifikáltak legyenek.

### Gyártás

33. Az állatgyógyászati oltóanyagok gyártása során a termékek nagy száma, a gyakran sok lépésből álló gyártás valamint a biológiai folyamatok sajátosságai miatt különösen nagy figyelmet kell fordítani a validált műveleti eljárások pontos betartására, a gyártás minden egyes lépésének állandó figyelemmel kísérésére és a gyártásközi ellenőrzésre.

Különös gondot kell fordítani ezen kívül a kiindulási anyagokra, a táptalajokra és az anyatenyészetben alapuló rendszerre.

### Kiindulási anyagok

34. Írásos minőségi követelmények formájában világosan meg kell fogalmazni a kiindulási anyagok felhasználhatóságának feltételeit. Ebben részletes adatokat kell megadni az anyagok szállítóiról, a gyártás módjáról, a földrajzi származási helyről és hogy melyik állatfajból származik az anyag. Fel kell sorolni a kiindulási anyagok ellenőrzésére szolgáló vizsgálatokat is. Különösen fontosak e tekintetben a mikrobiológiai ellenőrzések.
35. A kiindulási anyagok vizsgálati eredményeinek meg kell felelniük a minőségi követelményeknek. Ahol a vizsgálatok hosszú időt vesznek igénybe, (pl. az SPF állományokból származó tojások), szükség lehet arra, hogy ezek a kiindulási anyagok az analitikai vizsgálatok befejezése előtt gyártásba kerüljenek. Ilyen esetekben a késztermék felszabadításának előfeltétele a kiindulási anyagok megfelelő vizsgálati eredménye.
36. Különösen nagy figyelmet kell fordítani a szállító minőségbiztosítási rendszerének megismerésére ahhoz, hogy meg tudjuk ítélni a forrás alkalmasságát, és a

minőségellenőrző vizsgálatok szükségességének mértékét.

37. A kiindulási anyagok sterilizálására előnyben kell részesíteni - ha lehetséges - a hőkezelést. Ha szükséges, más validált módszer, pl. a besugárzás is alkalmazható.

#### Táptalajok

38. Előre validálni kell, hogy a táptalaj a kívánt mértékben biztosítja-e a kórokozók növekedését .

39. A táptalajt lehetőleg helyben, vagy a rendszerben kell sterilizálni. Előnyben kell részesíteni a hőkezelést. A biogenerátorokba bejuttatott gázoknak, táptalajoknak, savaknak, lúgoknak, habzsgátlóknak és más anyagoknak maguknak is sterileknek kell lenniük.

#### Anyatenyészet és sejtbank rendszer

40. A mikrobiológiai, sejt- vagy szövettenyésztési eljárással, vagy embrióban és állatokban való szaporítás útján előállított állatgyógyászati oltóanyagok esetében a gyártást anyatenyészet vagy sejtbank rendszerre kell alapozni. Ennek az a célja, hogy megelőzzük az ismételt leoltásokból vagy a többszörös származtatásból eredő elfajulást.

41. Az anyatenyészet, vagy sejtbank és a késztermék közötti generációk (átoltások, passzázsok) számának meg kell felelnie a törzskönyvi dokumentációban lefektetett adatoknak.

42. Az anyatenyészetek és sejtbankok tulajdonságait meg kell határozni, és szennyezésekre vizsgálni kell. Fel kell állítani azt a követelményrendszert, amelynek alapján egy új anyatenyészetet el lehet fogadni . Az anyatenyészeteket és sejtbankokat úgy kell létrehozni, tárolni és használni, hogy a fertőzés, vagy elváltozás kockázatát minimálisra csökkentsük. Az anyatenyészet és sejtbank létrehozásakor egyidejűleg semmilyen más élő, vagy fertőző anyaggal (pl. vírus vagy sejtvonallal) nem dolgozhat ugyanaz a személy, illetve nem lehet ilyen anyag ugyanabban a térben.

43. Az anyatenyészet és sejtbank létrehozását megfelelő környezetben kell végezni, hogy meg lehessen védeni az anyatenyészetet és sejtbankot, valamint a velük dolgozó személyzetet és a környezetet is.

44. A tenyészet eredetét, formáját, és tárolási körülményeit teljes részletességgel le kell írni. A tenyészetek és sejtek stabilitására és életképességére vonatkozó adatokat meg kell adni. A tároló edényzetet hermetikusan le kell zárni, világosan meg kell címkézni, és megfelelő hőmérsékleten kell tárolni. A tárolási körülményeket rendszeresen figyelemmel kell kísérni. Nyilvántartást kell vezetni, amelyben minden egyes edényzetnek szerepelnie kell.

45. Ezeket az anyagokat csak az arra felhatalmazott személyzet kezelheti egy kijelölt személy felügyelete alatt . Különböző anyatenyészeteket vagy sejtbankokat úgy kell tárolni, hogy felcserélés vagy keresztszennyeződés ne fordulhassanak elő. Ajánlatos az



anyatenyészeteket és a sejtbankokat több részre elosztva, különböző helyeken tárolni, hogy a teljes megsemmisülésüket elkerüljük.

### Műveleti elvek

46. A gyártási folyamatok során a cseppecskék kialakulását és a habképződést el kell kerülni, vagy minimálisra kell csökkenteni. A centrifugálást és azokat a keverési eljárásokat, amelyek cseppképződéshez vezethetnek, megfelelő zárt, vagy tiszta/zárt terekben kell végezni, hogy az élő organizmusok áthurcolását megakadályozzuk.
47. A véletlen elcseppenéseket, különösen ha élő organizmusról van szó, gyorsan és biztonsággal el kell háritani. Minden egyes organizmusra megfelelő validált fertőtlenítési eljárásnak kell rendelkezésre állnia. Egy baktériumfaj különböző törzsei, vagy nagyon hasonló vírusok esetében elegendő az eljárást közülük csak egyikükre validálni, hacsak nincs okunk feltételezni, hogy az alkalmazott szer(ek)kel szembeni ellenálló képességük lényegesen különböző.
48. Azokat a műveleteket, amelyeknél a steril táptalajokat, tenyészeteket vagy termékeket kell áttölteni, ha lehetséges, előre sterilizált, zárt rendszerekben kell végezni. Ahol ez nem lehetséges, az áttöltési műveleteket lamináris légáramlású munkahelyekkel kell védeni.
49. A táptalajok és tenyészetek biogenerátorokba és más edényzetekbe való beadagolását gondosan ellenőrzött körülmények között kell elvégezni, biztosítva, hogy fertőzés ne juthasson be. Vigyázni kell, hogy amikor a tenyészetek hozzáadását végezzük, az edényzetek hibátlanul legyenek összekapcsolva.
50. Szükség esetén, például ha ugyanabban a térben két vagy több fermentor van elhelyezve, a mintavevő és beadagoló csonkokat, és a csatlakozásokat (csatlakoztatás után, az anyag áramlása előtt, és a kötés megbontása előtt) gőzzel kell sterilizálni. Más körülmények között a csonkok kémiai fertőtlenítése és a kötések lamináris légárammal való védelme elfogadható lehet.
51. A berendezéseket, az üvegeszközöket, a termékek tartályainak külső felületét és más hasonló anyagokat az ellenőrzött területről való elszállítás előtt validált eljárással kell fertőtleníteni (l.fent, 47.pont). A gyártási lap kezelése problémát okozhat. Csak a GMP előírások betartásához abszolút minimálisan szükséges dokumentum kerüljön be a területre és távozzon onnan. Ha a papírok szemmel láthatólag fertőzöttek, pl. lecseppenés, vagy aeroszol miatt, vagy ha exotikus kórokozóról van szó, akkor azokat az átadó zsilipen keresztül fertőtleníteni kell, vagy más módon, pl. fénymásolat, vagy fax útján kell kijuttatni.
52. A folyékony és szilárd hulladékot, például a tojástartás utáni törmeléket, az eldobható tenyésztőedényeket, a biológiai ágensek fel nem használt tenyészeit legjobb, ha még az ellenőrzött terület elhagyása előtt sterilizáljuk, vagy fertőtlenítyük. Bizonyos esetekben alternatív megoldások, pl. zárt konténerek, vagy csővezetékek is szóba jöhetnek.
53. Gondosan ellenőrizni kell, hogy adott gyártóhelyre csak az adott gyártáshoz tartozó eszközök és anyagok, beleértve a dokumentumokat is, kerülhessenek. Ki kell dolgozni

egy olyan elszámolási rendszert, amely biztosítja, hogy ugyanannyi eszköz és anyag hagyja el a gyártóhelyet, amennyi bekerült oda, hogy ott ne halmozódhasson fel semmi.

54. A tiszta vagy tiszta/ellenőrzött terekbe a hőstabil eszközök és anyagok átadó autoklávon vagy sterilizátoron keresztül jussanak be. A hőre érzékeny eszközöket és anyagokat egy reteszelt ajtókkal ellátott légszilipen keresztül kell bejuttatni, amelyben fertőtleníteni kell azokat. Az eszközök és anyagok másutt való sterilizálása elfogadható, ha duplán vannak becsomagolva, és megfelelő óvintézkedések mellett adják be azokat a légszilipen keresztül.
55. Megfelelő óvintézkedéseket kell tenni, hogy az inkubálás alatt ne történjék fertőződés, vagy keveredés. Az inkubátorokra tisztítási és fertőtlenítési eljárást kell kidolgozni. Az inkubátorban elhelyezett edényzetet gondosan és egyértelmű felirattal kell ellátni.
56. A keverés és az azt követő töltési folyamatok kivételével (illetve, kivéve ha teljesen zárt rendszereket használunk) egy gyártóterületen egy időben csak egy élő biológiai ágenssel lehet dolgozni. Különböző élő biológiai ágensekkel végzett tevékenységek között a gyártóterületet hatékonyan fertőtleníteni kell.
57. A termékeket inaktiválószer hozzáadásával és egyidejűleg kellő intenzitású keveréssel kell inaktiválni. Az elegyet ezután át kell tölteni egy második steril tartályba, hacsak a tartály nem olyan alakú és méretű, hogy könnyen megfordítható és összerázható, hogy a végső tenyészet/inaktiválószer elegy érintkezzen a teljes belső felülettel.
58. Az inaktivált terméket tartalmazó edényt nem szabad kinyitni, vagy megmintázni olyan térben, ahol élő biológiai ágens van.. Az inaktivált termékkel való valamennyi következő gyártási műveletet tiszta, A-B szintű helyiségben, vagy csak az illető inaktivált termék céljára használt, zárt berendezésben kell elvégezni.
59. Különös gondot kell fordítani a sterilizálási, fertőtlenítési, vírus eltávolítási és inaktiválási módszerek validálására.
60. A letöltést a gyártást követően a lehető leghamarabb el kell végezni. A letöltésig a tartályokat le kell zárni, megfelelően meg kell jelölni, és megfelelő hőmérsékleten kell tárolni.
61. A letöltés után alkalmas módon biztosítani kell az edényzet sértetlenségét és lezárását.
62. Az élő biológiai ágenseket tartalmazó ampullák kupakolását úgy kell megoldani, hogy ne fordulhasson elő más termékek szennyeződése, vagy az élő ágens kijutása más területre, vagy a külső környezetbe.
63. Különböző okok miatt előfordulhat, hogy a végső kiszerelesbe való letöltést nem követi haladéktalanul a címkézés és a csomagolás. A címkézetlen kiszereelési egységek tárolására szabályozott eljárást kell kidolgozni, hogy megakadályozzuk a keveredést és biztosítsuk a megfelelő tárolási körülményeket. Különösen nagy figyelmet kell fordítani a fény és hőérzékeny termékek tárolására. Meg kell határozni a tárolási hőmérsékletet.

64. A termelés minden egyes fázisában össze kell hasonlítani a folyamatban várható hozamát a tényleges értékkel. Bármilyen szignifikáns eltérést ki kell vizsgálni.

#### Minőségellenőrzés

65. A gyártásközi ellenőrzések kiemelten fontos szerepet játszanak a biológiai eredetű gyógyszerek egyenletes minőségének biztosításában. Azokat a minőség szempontjából perdöntő vizsgálatokat (pl. a vírus eltávolítása), amelyek a végterméken nem végezhetőek el, a termelés megfelelő szakaszában kell elvégezni.

66. Az intermedier termékből megfelelő mennyiségű, és megfelelő körülmények között tárolt mintát kell félretenni, hogy adott esetben a tétel ellenőrző vizsgálatát megismételhessük, vagy megerősítő vizsgálatokat végezhessünk.

67. Felmerülhet az az igény, hogy bizonyos adatokat, pl. a fizikai paramétereket a fermentáció során, folyamatosan rögzítsünk.

68. Elterjedt gyakorlat a biológiai termékeknél a folyamatos tenyésztés, és különösen meg kell fontolni a minőségellenőrzésnek az ilyen típusú gyártási folyamatokból eredő követelményeit.