

**EudraLex**

**Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai**

**4. Kötet**

**A Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek  
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának  
EU Iránymutatásai**

**1. Melléklet**

**Steril Gyógyszerek Gyártása**

<b>Dokumentum Történet</b>	
Az előző, 2003. május 30 keltezésű verzió hatályos	2003. szeptember
Felülvizsgálat a tisztaterek osztályozási táblázatát, a tápközeg-szimulációkkal kapcsolatos útmutatást, bioteher monitorozást és a fiolák kupakzárását tekintve	2005. november – 2007. december
Hatályosság	2009. március 1. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Megjegyzés: a fiolák kupakzárására vonatkozó előírásokat 2010. március 1-ig kell végrehajtani.

# 1. MELLÉKLET

## STERIL GYÓGYSZEREK GYÁRTÁSA

### Alapelvek

A steril gyógyszerek gyártásának különleges követelményeknek kell megfelelnie, hogy a mikrobiológiai-, részecske-, és pirogén-szennyezettség minimalizált legyen. Sok múlik az érintett személyzet jártasságán, képzettségén és hozzáállásán. Különösképpen fontos a minőségbiztosítás szerepe: az ilyen típusú gyártás során szigorúan követni kell a körültekintően kialakított és validált gyártási módszereket és eljárásokat. A sterilítási vagy más minőségügyi szempontok nem alapulhatnak pusztán a terminális sterilizésen vagy a végtermék-teszten.

### Megjegyzés:

Ezen útmutató nem írja le a levegő vagy felületek, stb. mikrobiológiai- és részecske-tisztaság meghatározásának részletes módszereit. Hivatkozás szükséges más dokumentumokra, mint például az EN/ISO Szabványok.

### Általános elvek

1. A steril termékek gyártását olyan tisztaterületeken kell végezni, amelyekbe a személyzet és/vagy a berendezések és anyagok légszilipeken keresztül juthatnak be. A tisztatereket a megfelelő tisztasági követelményeknek megfelelő állapotban kell tartani, és olyan levegővel kell ellátni, amely megfelelő hatékonyságú szűrőkön haladt keresztül.
2. Az alkatrészek/komponensek előkészítését, a termékek előkészítését, és a letöltést a tisztatér elkülönített helyein kell végezni. A gyártási műveletek besorolása két kategóriába történhet; az első eset, amikor a termék terminálisan sterilizált, a második, amikor néhány, vagy minden gyártási szakasz aszeptikusan történik.
3. A tisztaterek a bennük elvégezni kívánt műveletek által támasztott követelmények szerint vannak osztályozva. Minden gyártási művelet megkövetel egy megfelelő tisztasági szintet a műveleti fázis során, hogy a termékek vagy az anyagok mikrobiológiai- vagy részecske-szennyezettségének kockázata minimalizált legyen.

A „műveleti” állapot (*in operation state*) eléréséhez úgy kell kialakítani ezeket a területeket, hogy elérjenek bizonyos meghatározott levegőtisztasági szinteket „nyugalmi” állapotban (*at rest state*). A „nyugalmi” állapot az az állapot, amikor a berendezések a helyükön vannak, működnek, bent van minden szükséges felszerelés, de a személyzet nincs jelen. A „műveleti” állapot az az állapot, amikor a berendezések a meghatározott paraméterekkel működnek, és bent van a meghatározott számú személyzet is.

A „műveleti” és „nyugalmi” állapotokat minden egyes tisztatér esetén meg kell határozni.

Steril gyógyszerek gyártása esetén 4 szintet különböztetünk meg:

A-tér: a magas kockázatú műveletek tere, pl. töltőterület, edényzárás, nyitott ampullák és fiolák, aszeptikus kapcsolatok kialakítása. Általában lamináris levegőáramlású munkatérrel lehet megvalósítani. A lamináris levegőáramlású rendszernek homogén légsebességet (0,36-0,54 m/s) (irányérték) kell biztosítani a munka pozíciójában, nyitott tisztatér esetén. A laminaritást bizonyítani és validálni kell.

Izolátorok és kesztyűsboxok esetén alkalmazható alacsonyabb sebességű egyirányú levegőáramlás is.

B-tér: aszeptikus gyártás és töltés esetén ez adja az A-terek háttérkörnyezetét.

C- és D-tér: a steril gyártás során a kevésbé kritikus lépések kivitelezésére szolgáló területek.

### Tisztateretek és a légkezelő-rendszer osztályozása

4. A tisztatereket és légkezelő-rendszereket az EN ISO 14644-1 szabvány szerint kell osztályozni. Az osztályozást egyértelműen el kell választani a gyártási folyamat környezetmonitoringjától. Az egyes szintek esetén maximálisan megengedett levegőrészecske-szinteket a következő táblázat mutatja be.

	$\geq 0,5 \mu\text{m} / \text{m}^3$		$\geq 5,0 \mu\text{m} / \text{m}^3$	
	Nyugalmi állapot	Műveleti állapot	Nyugalmi állapot	Műveleti állapot
A	3520	3520	20	20
B	3520	352 000	29	2900
C	352 000	3 520 000	2900	29 000
D	3 520 000	-	29 000	-

5. Az A-területek osztályozásánál mintavételi helyenként legalább  $1 \text{ m}^3$  mintát kell venni. A-tér esetén a levegőrészecske-osztályozást az ISO 4.8 határozza meg az  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  méretű részecskék esetén. B-térre – nyugalmi állapotban – a levegőrészecske-osztályozás az ISO 5 szerint történik mindkét részecskeméret esetén. C-tér esetén – mind a nyugalmi-, és műveleti állapotban – a levegőrészecske-osztályozás rendre ISO 7 és 8 szerint történik. D-térre – nyugalmi állapotban – a levegőrészecske-osztályozás ISO 8 szerint történik. Osztályozási célokra az EN ISO 14644-1 szabvány határozza meg a minimális mintavételi helyszámot és mintamennyiséget, a legnagyobb részecskemérethez tartozó osztály-határérték és a gyűjtött adatok kiértékelésének módszere alapján.
6. Osztályozási célokra rövid csővel rendelkező hordozható részecskeszámlálót kell használni, mivel az  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  méretű részecskék relatíve nagyobb hányadban csapódnak ki a hosszabb csővű, távoli mintázó rendszerekben. Izokinetikus mintavevő-fejeket kell használni az egyirányú levegőáramlású rendszerek esetén.
7. A „műveleti” osztályozást el lehet végezni normál műveletek végzése közben, szimulációk közben vagy táközeg-letöltések (*media fill*) közben is, mivel ehhez legrosszabb eset (*worst case*) szimulálása szükséges. Az EN ISO 14644-2 szolgáltat információt a folyamatos megfelelést bizonyító tesztelésről az egyes tisztasági osztályok esetén.

### Tisztatér és légkezelő-rendszer monitorozás

8. A tisztatereket és a légkezelő-rendszereket működés közben, rutinszerűen monitorozni kell. A monitorozási pontokat kockázatértékeléssel kell meghatározni.
9. Az A-terek esetén a részecskeszám-monitorozásnak a kritikus folyamat során végig mennie kell – beleértve a berendezés-összeszerelését is - kivéve, ha igazolva van, hogy a folyamat során keletkező szennyezők károsítanak a részecskeszámlálót, vagy veszélyt jelentenek, pl. élő organizmusok vagy sugárveszély. Ezekben az esetekben a rutinszerű berendezés-

összeszerelési műveletek közbeni monitorozást a veszélynek való kitettség előtt kell elvégezni. A monitorozást a szimulált műveletek során is végezni kell. Az A-tereket olyan gyakorisággal és mintamennyiséggel kell monitorozni, hogy minden beavatkozást, átmeneti eseményt, rendszereltérést észlelhessenek és bekapcsoljon a riasztás, ha a határokat átlépik. Elfogadható, hogy nem mindig lehetséges biztosítani az 5,0 µm-től nagyobb részecskék alacsony számát a töltés során, mivel ilyenkor magából a termékből is képződhetnek részecskék vagy cseppecskék.

10. A B-terek esetén is ajánlott hasonló rendszer alkalmazása, csak itt lehet a mintamennyiség csökkentett. A részecskemonitorozó rendszer fontosságát a szomszédos A- és B-terek elszeparáltságának hatékonyságával kell meghatározni. A B-tereket olyan gyakorisággal és mintamennyiséggel kell monitorozni, hogy minden szennyeződést és rendszereltérést észlelhessenek, és bekapcsoljon a riasztás, ha a határértékeket átlépik.
11. A levegő-részecske monitorozó rendszerek több, egymástól független részecskeszámlálóból is állhatnak; pl. sorrendben elrendezett mintavető pontok hálózatából, amelyek elágazás útján kapcsolódnak egyetlen részecskeszámlálóhoz; vagy a kettő kombinációjából. A kiválasztott rendszernek megfelelőnek kell lennie a szóban forgó részecskeméretre. Távoli mintavételi rendszerek alkalmazása esetén a cső hosszát és a csőben lévő esetleges kanyarok sugarait figyelembe kell venni a csőben történő részecskeveszteséget tekintve. A monitorozó rendszer kiválasztása során figyelembe kell venni a gyártás során felhasznált anyagokhoz kapcsolódó kockázatokat, pl. az élő organizmusokat és sugárzó anyagokat.
12. Az automata rendszerek által, monitorozás céljából vett mintamennyiségnek általában az alkalmazott rendszer mintavételi gyakoriságán kell alapulnia. A mintatérfogatok nem szükségesek olyan méretűnek lennie, mint a terület/légkezelő-rendszer osztályozása során vett mintatérfogatok volt.
13. Az A- és B-terek esetén az  $\geq 5,0$  µm részecskék monitorozása különös jelentőséggel bír, mivel az a korai hibaészlelés fontos detektálási eszköze. Az  $\geq 5,0$  µm részecskék esetenkénti megjelenését okozhatja elektronikus zaj, szórt fény, koincidencia is, de a rendszeres, kis koncentrációjú előfordulása már jelenthet kontaminációt is, és így ki kell vizsgálni. Az ilyen esetek jelezhetik a HVAC rendszer meghibásodását, töltőhibát, vagy az összeszerelés és rutinműveletek helytelen kivitelezését.
14. A táblázatban a „nyugalmi állapothoz” tartozó részecskeszám-értékeket a műveletek befejezése utáni, egy rövid, már személyzet nélküli 15-20 perces (irányadó érték) „feltisztulási időtartam” után el kell érni.
15. A C- és D-terek műveleti állapot közbeni monitorozását a minőségügyi kockázatkezelés elveinek megfelelően kell végezni. A követelmények és a figyelmeztetési/beavatkozási határértékek az elvégzendő műveletektől függenek, de az ajánlott „feltisztulási időt” be kell tartani.
16. Az egyéb paraméterek – mint a hőmérséklet vagy a relatív páratartalom – a terméktől és az elvégzendő műveletek természetétől függenek. Ezek a paraméterek nem lehetnek negatív hatással a meghatározott tisztasági szintekre.

17. Az alábbi táblázat tartalmaz példákat az egyes, különböző tisztaságú területeken elvégzendő műveletekre (ill. lásd 28-35 pontok):

Tisztaság	Műveletpéldák a terminálisan sterilizált termékek eseteire (28-30)
A	Termékletöltés, ha magas a kockázat
C	Oldatkészítés, ha magas a kockázat
D	Oldatok és szerelvények letöltésre való összekészítése

Tisztaság	Műveletpéldák az aszeptikus gyártású termékek eseteire (31-35)
A	Aszeptikus művelet és töltés
C	Leszűrendő oldatok készítése
D	Szerelvények mosás utáni kezelése

18. Ahol aszeptikus műveleteket végeznek, ott gyakori ellenőrzés szükséges, például szedimentációs lemezekkel, térfogati levegő- és felületi mintavétel, (pl. mintavevő tamponokkal és kontaktlemezekkel). A műveleti állapotban alkalmazott mintavételi módszerek nem lehetnek rossz hatással a terek állapotára. A késztermék-felszabadításnál, a tételdokumentáció áttekintése során figyelembe kell venni a monitoring során kapott eredményeket. A felületeket és a személyzetet monitorozni kell a kritikus műveletek után. A gyártási műveleteken kívül, további mikrobiológiai monitorozás szükséges, pl. rendszer validálás, takarítás és fertőtlenítés után.

19. A műveletvégzés során, a tisztatéri mikrobiológiai monitorozásra ajánlott határértékek:

Tisztaság	A mikrobiológiai kontaminációra ajánlott határértékek (a)			
	levegőmintá CFU/m <sup>3</sup>	szedimentációs lemezek (d=90 mm) CFU/4h (b)	kontaktlemezek (d=55 mm) CFU/lemez	kesztyűnyomat 5 ujj CFU/kesztyű
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) Átlagértékek

(b) Az egyes szedimentációs lemezeket kevesebb mint 4 órára is ki lehet tenni

20. Megfelelő figyelmeztető- és beavatkozási határértékeket kell beállítani a részecske- és mikrobiológiai monitoring eredményekre. A műveleti eljárásoknak ezen értékek átlépésére helyesbítő tevékenységeket kell előírnia.

### Izolátor technológia

21. Az emberi beavatkozás minimalizálását célzó izolátor technológia gyártóterületeken történő alkalmazásával jelentősen csökkenhet az aszeptikusan gyártott termékek környezeti eredetű mikrobiológiai kontaminációja. Az izolátorok és az átadó-berendezések többféle lehetséges kialakítással is rendelkeznek. Az izolátorokat és a háttérkönyezetüket úgy kell kialakítani, hogy az egyes területeknek megfelelő levegőtisztaság megvalósuljon. Az izolátorok olyan anyagból vannak felépítve, amely többé-kevésbé hajlamos a kilyukadásra, átszűrődásra. Az átadó-berendezések többféle kialakítással is rendelkezhetnek: pl. egyajtós, kétajtós kialakítás, vagy beépített sterilizálást lehetővé tevő, teljesen zárt kialakítás.

22. Az egységbe történő anyag be- és kivétel lehet az egyik legjelentősebb kontamináció forrás. Általában az izolátor belseje a magas kockázatú műveletek területe, de emellett ismert az a tény is, hogy nem minden esetben lehet ezen berendezések esetén megvalósítani a lamináris légáramlást.
23. A háttérkörnyezet levegőtisztasági szintje az izolátor kialakításától és alkalmazásától függ. A levegőtisztaságot ellenőrizni kell, és legalább D-téri tisztaságnak kell megfelelnie.
24. Az izolátorokat csak megfelelő validálás után lehet bevezetni. A validálás során számításba kell venni az izolátor technológia minden kritikus faktorát, pl. az izolátoron belüli és kívüli (háttér) levegő minőségét, az izolátor fertőtlenítését, az anyagbeviteli folyamatot és az izolátor integritását.
25. Rendszeres monitorozást kell végezni, mely során ki kell térni az izolátor és a kesztyű/ujj rendszer szivárgási tesztjére is.

### **Fúvás/töltés/zárás (*Blow/fill/seal* - BFS) technológia**

26. A BFS egységek olyan gépek, amelyek folyamatos működésük során alakítják ki a tárolót termoplasztikus granulátumból, majd megtöltik azt, és le is zárják. Mindezen folyamatokat egyetlen gép végzi. Az aszeptikus gyártáshoz használandó BFS berendezést A minősítésű levegőfüggönnyel ellátva, lehetséges C térben is felállítani, amennyiben az A/B tisztatéri öltözet használata biztosított. A környezetnek nyugalmi állapotban meg kell felelnie az élő- és nem élő részecskékre vonatkozó határértékeknek, műveleti állapotban pedig az élő részecskére vonatkozó határértékeknek. A terminálisan sterilizált termékek gyártásához használt BFS berendezést legalább D tisztaságú térben kell elhelyezni.
27. A technológia különlegességére való tekintettel a következő szempontokra kell kiemelt figyelmet fordítani:
  - a) berendezés kialakítás és kvalifikálás
  - b) a helyben történő tisztítás és helyben történő sterilizálás validálására és megismételhetőségére
  - c) a háttérként szolgáló tisztatérő környezet, melyben a berendezés el van helyezve
  - d) az operátorok képzése és öltözete
  - e) a berendezés kritikus zónáiban történő beavatkozások, beleértve a letöltés megkezdése előtti aszeptikus összeszerelést

### **Terminálisan sterilizált termékek**

28. Az alkatrészek és a legtöbb termék előkészítését legalább D tisztaságú, szűréshez és sterilizáláshoz megfelelő területen kell végezni, hogy a mikrobiális és részecskeszennyezés kockázata alacsony legyen. Ahol a termék magas vagy rendkívüli mikrobiológiai szennyezési kockázatnak van kitéve, (például: a termék elősegíti a mikrobák növekedését, vagy sterilizálás előtt hosszú ideig kell tárolni, vagy a feldolgozása nem feltétlenül zárt tartályokban történik) ott a feldolgozását C tisztaságú területen kell végezni.
29. A terminálisan sterilizált termékek letöltését legalább C tisztaságú területen kell végezni.
30. Ahol a terméket különösen veszélyezteti a környezetből történő beszennyeződés kockázata, például lassú letöltés vagy szélesnyakú terméktartályok esetén, vagy ha lezárás előtt néhány másodperctől hosszabb ideig van nyitva hagyva, ott a letöltést A tisztasági területen kell

végezni, legalább C minősítésű háttérrel. A kenőcsök, krémek, szuszpenziók és emulziók terminális sterilizálás előtti előkészítését és letöltését általában C tisztasági területen kell végezni.

### **Aszeptikus előkészítés**

31. Az elmosott alkatrészeket legalább D-térben kell kezelni. A steril alapanyagok és alkatrészek kezelését B-háttérrel ellátott A-térben kell végezni, kivéve, ha a folyamat során később sterilizálásra vagy mikroorganizmus-visszatartó szűrőn keresztül történő átszűrésre kerülnek.
32. A steril szűrésre történő oldatelőkészítést C-térben kell végezni; ha nem szűrik át őket, akkor az anyagok és oldatok előkészítését B-háttérrel ellátott A-térben kell végezni.
33. Az aszeptikusan előkészített termékek kezelését és letöltését B-háttérrel ellátott A-térben kell végezni.
34. A dugózárás befejezését megelőzően, a részlegesen lezárt terméktartályok szállítását – ahogyan azt a fagyasztva szárítás során is teszik – B-háttérrel ellátott A-térben, vagy lezárt transzfertálcákon B-térben kell végezni.
35. A steril kenőcsök, krémek, szuszpenziók és emulziók előkészítését és letöltését B-háttérrel ellátott A-térben kell végezni, amennyiben a termék nincs lezárva és nem azonnal kerül letöltésre.

### **Személyzet**

36. A tisztaterekben csak a szükséges, minimális számú személyzet lehet jelen; ez kifejezetten fontos aszeptikus gyártás esetén. Amennyire csak lehetséges, az inspekciónkat és ellenőrzéseket a tisztatereken kívül kell lefolytatni.
37. Minden ilyen területen dolgozó személyzetnek (beleértve a takarítást, tisztítást és karbantartást végzőeket is) rendszeres oktatásban kell részesülnie a helyes steril gyógyszergyártás releváns elveivel kapcsolatban. Ennek az oktatásnak hivatkozásokat kell tartalmaznia a higiénia és mikrobiológiai alapismeretekre. Amennyiben ilyen oktatásban nem részesült, külsős személyeket (épület- vagy karbantartó szerelők) kell behozni, külön figyelmet kell az instruálásukra és felügyeletükre fordítani.
38. Az a személyzet, aki az aktuális gyártási folyamatnál alkalmazott állatszövet-anyagokon vagy mikroorganizmusokon kívül más anyagok gyártásában vett részt, nem léphet be a steril termék területre, csak ha a szigorú és egyértelműen meghatározott belépési eljárásokat követték.
39. A magas szintű személyi higiénia és tisztaság kiemelkedő fontosságú. A steril készítmények gyártásában résztvevő személyzetet utasítani kell minden olyan körülmény jelentésére, amely abnormális mennyiségű és típusú szennyeződés képződését okozhatja; ezeket kívánatos rendszeres egészségügyi ellenőrzések során ellenőrizni. A kijelölt személynek kell a magas fokú mikrobiológiai veszélyt jelentő személyekkel kapcsolatos döntéseket meghoznia.
40. A tisztaterekben nem szabad karórákat, sminket és ékszereket viselni.
41. A ruhacserének és mosásnak a tisztatéri ruházat szennyeződését és a tisztaterekbe történő szennyeződés-behozatalt minimalizáló, írott eljárást kell követnie.

42. A ruházatnak és minőségének megfelelőnek kell lennie a folyamathoz, és a munkaterület tisztasági szintjéhez. Olyan módon kell viselni, hogy a terméket megóvja a szennyeződéstől.
43. Alább látható az egyes tisztasági szintekhez tartozó ruházatok leírása:
- a) D-tér: A hajat, és ahol az releváns, a szakállat el kell fedni. Általános védőöltözetet és megfelelő cipőt vagy cipővédőt kell viselni. Megfelelő intézkedésekkel kell megakadályozni, hogy a szennyeződések bevigyék a tisztaterekbe.
  - b) C-tér: A hajat, és ahol az releváns, a szakállat és bajuszt el kell takarni. Egy- vagy kétrészes, nadrágos, csuklónál zárt, magasnyakú öltözetet, megfelelő cipőt vagy cipővédőt kell viselni. Gyakorlatilag nem bocsáthat ki magából szálakat vagy részecskéket.
  - c) A/B-tér: A fejviseletnek teljesen el kell fednie a hajat, ahol az releváns, a szakállat és bajuszt; bele kell lennie túrve az öltözet nyakába; a cseppek kibocsátásának megakadályozására arcmaszkot kell viselni. Megfelelően sterilizált, nemporos gumi vagy műanyag kesztyűket, és sterilizált vagy fertőtlenített lábbelit kell viselni. A nadrágszárakat be kell tűrni a lábbelibe, az ujjakat pedig a kesztyűkbe. A védőöltözet nem bocsáthat ki magából szálakat vagy részecskéket, a testből képződő részecskéket pedig vissza kell tartania.
44. Kültéri öltözet nem vihető be azokba az öltözőkbe, melyek B- vagy C-terekre nyílnak. Minden A/B-téri dolgozó számára biztosítani kell a tiszta, steril (sterilizált vagy megfelelően fertőtlenített) védőöltözetet minden egyes munkamenethez. A műveletek során rendszeresen fertőtleníteni kell a kesztyűket. A maszkokat és kesztyűket cserélni kell, legalább munkamenetenként.
45. A tisztatéri öltözetet olyan módon kell tisztítani és kezelni, hogy azon ne halmozódjon fel semmilyen szennyező, mely később lehullhat róla. Ezeket a műveleteket írott eljárások szerint kell végezni. Kívánatosak az ilyen öltözetekre külön kialakított mosó létesítmények. Az öltözet helytelen kezelése károsítja a szálakat, és megnövelheti a részecske-kibocsátás kockázatát.

## **Helyiségek**

46. A tisztaterekben minden szabad felületnek simának, áthatolhatatlannak és sértetlennek kell lennie, hogy a részecskék vagy mikroorganizmusok kibocsátása vagy felgyülemzése minimális legyen, illetve, hogy lehetővé legyen téve a tisztítószerek és fertőtlenítőszerek folyamatos alkalmazása.
47. A por felgyülemlésének csökkentése és a tisztítás elősegítése érdekében nem lehetnek tisztíthatatlan mélyedések, zugok, illetve csak minimális számú kiálló párkány, polc, szekrény és berendezés lehet bent. Az ajtókat úgy kell megtervezni, hogy elkerüljék a tisztíthatatlan zugok kialakulását; ezen oknál fogva a toléajtók nemkívánatosak.
48. Az álmennyezetet be kell szigetelni, hogy megakadályozza a felette lévő területről történő beszennyeződést.
49. A csöveket, vezetékeket és egyéb kiszolgáló rendszereket úgy kell telepíteni, hogy ne alakuljanak ki zugok, szigetetlen nyílások és nehezen tisztítható felületek.



50. A csapok és lefolyók jelenléte tilos az aszeptikus gyártásra szolgáló A/B-terekben. A többi területen légelzárókat kell beépíteni a gép vagy csap és a lefolyó közé. Az alacsonyabb tisztasági szintű területen lévő, padló lefolyókat bűzelzárókkal vagy vízzárakkal kell ellátni a visszafolyás megakadályozására.
51. Az öltözőket légzsilipként kell kialakítani, és úgy alkalmazni, hogy fizikailag elszeparálódjanak a beöltözés különböző fázisai, illetve, hogy a védőöltözet mikrobiológiai- és részecske-szennyezettsége minimalizált legyen. Hatékonyan át kell őket öblíteni szűrt levegővel. A beöltözés végső fázisául szolgáló helyiségnek olyan tisztasági fokozatúnak kell lennie – nyugalmi állapotban – mint annak a helyiségnek a fokozata, ahová vezet. A tisztaterembe történő belépésre és azok elhagyására néha kívánatos külön öltözőket kialakítani. Általában csak beöltözés első fázisánál kell kézmosásra szolgáló létesítményeket biztosítani.
52. Nem szabad egyszerre a légzsilip mindkét ajtaját kinyitni. Reteszelőrendszert vagy vizuális és/vagy hangjelzéses riasztórendszert kell működtetni mindkét ajtó egyszerre történő kinyitásának megakadályozására.
53. A szűrt légellátásnak a szomszédos, alacsonyabb szintű területek irányába pozitív nyomást és levegőáramlást kell fenntartania minden műveleti állapot esetében, illetve hatékonyan át kell öblítenie a területet. A különböző tisztaságú szomszédos szobák között 10-15 Pa nyomáskülönbségnek kell lennie (irányérték). Különös figyelmet kell fordítani a legmagasabb kockázatú terület védelmére, amely az a közvetlen környezet, amelynek a termék vagy a termékkel érintkező tiszta alkatrészek ki vannak téve. A légellátásra és nyomáskülönbségekre vonatkozó különböző ajánlások módosítása szükséges lehet, amennyiben valamilyen anyag elzárása, visszatartása a cél, pl. patogén, erősen toxikus, radioaktív vagy élő vírus vagy bakteriális anyagok vagy termékek. Egyes műveletek esetén szükséges lehet a tisztatereket elhagyó létesítmények dekontaminálása vagy a levegő kezelése.
54. Bizonyítani kell, hogy a levegőáramlási mintázat nem jelent szennyezési kockázatot, pl. biztosítani kell, hogy a levegőáramlás nem hordja szét részecskéket egy részecskegeneráló személytől, művelettől vagy géptől egy magasabb termékkockázatú terület felé.
55. Riasztási rendszert kell kialakítani a légellátó-rendszerben bekövetkező hibák kijelzésére. Nyomáskülönbség-érzékelőket kell beilleszteni azon területek közé ahol e különbségek fontosak. Ezen nyomáskülönbségekről rendszeresen feljegyzéseket kell készíteni, vagy egyéb módon dokumentálni.

## **Berendezések**

56. Futószalag nem közlekedhet A- és B-tér, illetve alacsonyabb légtisztaságú gyártóterület között, csak ha folyamatosan sterilizálva van (pl. sterilizáló alagútban).
57. Amennyire az megvalósítható, a berendezéseket, alkatrészeket és kiszolgáló rendszereket úgy kell kialakítani és telepíteni, hogy a műveletek, karbantartások és javítások a tisztatereken kívülről legyenek elvégezhetőek. Amennyiben sterilizálás is szükséges, azt – ha lehetséges – teljes összeállítás után kell végezni.
58. Amennyiben berendezés-karbantartást a tisztatérben belül végeztek, a területet ki kell takarítani, fertőtleníteni és/vagy sterilizálni kell, ahogy az megfelelő, mielőtt a gyártás újraindítódna, amennyiben a munkálatok során nem volt a szükséges tisztasági szint és/vagy aszepszis fenntartva.

59. A vízkezelő üzemeket és elosztórendszereket úgy kell kialakítani, felépíteni és fenntartani, hogy biztosítva legyen a megfelelő minőségű, megbízható vízforrás. Nem szabad őket a kialakított kapacitást túlhaladóan működtetni. Az injekciókhoz való vizet a mikrobiális növekedést meggátoló módon kell előállítani, tárolni és elosztani, pl. 70 °C feletti folyamatos keringetéssel.
60. Minden berendezést, mint pl. a sterilizálók, légkezelő- és szűrőrendszerek, levegő- és gázszűrők, vízkezelő, elállító, tároló, és elosztórendszer, rendszeresen validálni kell és tervezett módon karbantartani; a használatba való visszavételüket jóvá kell hagyni.

### **Fertőtlenítés**

61. A tisztatermek fertőtlenítése különösen fontos. Írott program szerint kell azokat alaposan áttisztítani. Ahol fertőtlenítőszerrel dolgoznak, ott több mint egy típust kell alkalmazni. Rendszeres monitorozást kell végezni a rezisztens törzsek megjelenésének vizsgálatára.
62. A fertőtlenítőszerrel és detergenssel dolgozókat monitorozni kell mikrobiális szennyezettségre; az oldataikat előzetesen tisztított tárolókban kell tartani, és csak meghatározott ideig szabad tárolni őket, ha csak nem lettek sterilizálva. Az A- és B-terekben használt fertőtlenítőszerrel és detergenssel dolgozóknak sterilnek kell lenniük a felhasználásuk előtt.
63. A tisztatermek fumigálása hasznos lehet a hozzáférhetetlen helyek mikrobiológiai szennyezettségének csökkentésére.

### **Gyártás**

64. Minden gyártási fázis során, beleértve a sterilizálás előtti fázisokat is, óvintézkedéseket kell tenni a szennyeződések minimalizálására.
65. Mikrobiológiai eredetű készítményeket nem szabad a más készítmények gyártására fenntartott területeken gyártani vagy letölteni; habár előlt organizmusokból vagy bakteriális kivonatokból készült vakcinákat le lehet tölteni inaktiválás után az egyéb steril gyógyszerek letöltésére alkalmazott helyiségekben is.
66. Az aszeptikus gyártás validálásnak magába kell foglalnia egy tápközeggel végzett folyamat szimulációs tesztet (*media fill*) is. A tápközeg megválasztásának a termék dózisformáján, és a tápközeg szelektivitásán, átlátszóságán, koncentrációján és sterilizálhatóságán kell alapulnia.
67. A folyamat szimulációs tesztnek a lehető leghűebben kell imitálnia a rutinszerű aszeptikus gyártási folyamatot, és magába kell foglalnia minden kritikus rákövetkező lépést. Figyelembe kell venni továbbá a normál gyártás során történő ismert beavatkozásokat és legrosszabb eset szituációkat is.
68. A folyamat szimulációs tesztet kezdeti validálásokként kell végrehajtani, műszakonként három egymást követő megfelelő szimulációként, és meg kell ismételni meghatározott időközönként, és a HVAC-rendszer, berendezések, folyamat és műszakszámok jelentős módosítása után. Normális esetben a folyamat szimulációs tesztet évente kétszer kell megismételni műszakonként és folyamatonként.

69. A tápközeg-letöltésekhez használt terméktárolók számának elegendőnek kell lennie a megbízható értékelés lehetővé tételéhez. Kis gyártási tételek esetén a tápközeg-letöltéshez használt terméktárolók számának legalább akkorának kell lennie, mint maga a gyártási tétel mérete. A nulla növekedést kell kitűzni célul, és a következőket kell alkalmazni:
- a) 5000-től kevesebb egység töltésénél egy esetben sem lehet növekedés.
  - b) 5000-től 10 000 egység letöltésekor:
    - a) Egy (1) szennyezett egységnek kivizsgálást kell eredményeznie, beleértve a tápközeg-letöltés megismétlésének megfontolását;
    - b) Kettő (2) szennyezett egységre már újraprofilálási okként kell tekinteni, a kivizsgálást követően.
  - c) 10 000-től több egység letöltésekor:
    - a) Egy (1) szennyezett egységnek kivizsgálást kell eredményeznie, beleértve a tápközeg-letöltés megismétlésének megfontolását;
    - b) Kettő (2) szennyezett egységre már újraprofilálási okként kell tekinteni, a kivizsgálást követően.
70. Bármilyen tápközeg-letöltés lefuttatása esetén, az időszakosan előforduló mikrobiológiai kontamináció indikátora lehet egy alacsonyszintű szennyezettségnek, amelyet ki kell vizsgálni. A kirívóan sikertelen futtatások kivizsgálásainak magukba kell foglalniuk a legutóbbi sikeres tápközeg-letöltés óta gyártott tételek sterilitására gyakorolt lehetséges hatását is.
71. Óvintézkedéseket kell tenni, hogy semmilyen validálási tevékenység ne veszélyeztette a folyamatokat.
72. Azokat a helyeket, ahonnan a vizet nyerik, a vízkezelő berendezéseket és a kezelt vizet rendszeresen monitorozni kell kémiai és biológiai szennyezettségre, és ahol az megfelelő, endotoxinra. A monitorozás eredményeiről és a hozott intézkedésekről készült feljegyzéseket meg kell őrizni.
73. A tisztatéri tevékenységeket, különösen az aszeptikus műveletek közben végzetteket, minimumra kell korlátozni, a személyzet mozgásának pedig kontrolláltnak és módszeresnek kell lennie, hogy megakadályozzák a túlzott aktivitás okozta részecske- és organizmus-kibocsátást. A környezeti hőmérsékletnek és páratartalomnak nem szabad kényelmetlenül magasnak lennie a viselt öltözet természete miatt.
74. Az alapanyagok mikrobiológiai szennyezettségének csak minimálisnak szabad lennie. A specifikációknak tartalmazniuk kell a mikrobiológiai szennyezettségre vonatkozó követelményeket, abban az esetben, ha a monitorozási eredmények alapján a szükségessége indokolt.
75. A szálibocsátásra hajlamos tárolók és anyagok használatát minimalizálni kell a tisztaterekben.
76. Ahol az megfelelő, ott intézkedésekkel minimalizálni kell a végtermék részecskékkel történő összeszennyeződését.
77. Az alkatrészeket, tárolókat és berendezéseket olyan módon kell a végső tisztítási folyamat után kezelni, hogy ne szennyeződhessenek össze.

78. Az alkatrészek, tárolók és berendezések tisztítása, szárítása és sterilizálása közötti időtartamot, csakúgy, mint a sterilizálásuk és felhasználásuk közötti időtartamot, minimalizálni kell, és a tárolási körülményeiknek megfelelő időkorlátot kell megállapítani rá.
79. Az oldatok elkészítése és sterilizálása vagy mikroorganizmus-visszatartó szűrőn történő szűrése közötti időtartamot minimalizálni kell. Minden egyes termékre meg kell állapítani maximális engedélyezett időtartamot, mely figyelembe veszi az összetételt és az előírt tárolási körülményeket.
80. A bioterhelést (*bioburden*) a sterilizálás előtt ellenőrizni kell. Közvetlenül a sterilizálást megelőzően kell, hogy legyenek a szennyezettségre megállapított munka-határértékek, amelyek az alkalmazott módszer hatékonyságával állnak kapcsolatban. A bioterhelés-vizsgálatokat minden egyes tétel esetén el kell végezni mind aszeptikusan gyártott, mind terminálisan sterilizált termékek esetén. Ahol túlmenő sterilizációs paramétereket alkalmaznak a terminálisan sterilizált termékek esetén, ott elegendő lehet megfelelően előretervezett időszakonként ellenőrizni a bioterhelést. Parametrikus felszabadítás esetén a bioterhelés-vizsgálatokat minden tétel esetén el kell végezni, és gyártásközi ellenőrzésként kell azokat figyelembe venni. Ahol az megfelelő, ott az endotoxin-szinteket is ellenőrizni kell. Minden oldatot, különösképpen a nagy térfogatú infúziós folyadékokat le kell szűrni mikroorganizmus-visszatartó szűrőn közvetlenül a letöltés előtt, ha az lehetséges.
81. Az alkatrészeket, tárolókat, berendezéseket és az egyéb az aszeptikus műveletek során szükséges tisztatéri eszközöket sterilizálni kell, és a falba épített, két végén ajtóval ellátott sterilizálón keresztül kell bejuttatni, vagy olyan, nem szennyező eljárással, amely ezzel egyenértékű. A nem éghető gázokat mikroorganizmus-visszatartó szűrőn át kell szűrni.
82. Minden új eljárás hatékonyságát validálni kell, és a teljesítményi adatok alapján megtervezett időközönként a validálást verifikálni, vagy pedig akkor, ha a folyamatot vagy berendezéseket érintő jelentős változtatás történik.

## **Sterilizálás**

83. Minden sterilizálási folyamatot validálni kell. Különös körültekintéssel kell eljárni, ha az adoptált sterilizálási módszer nincs benne az Európai Gyógyszerkönyv aktuális kiadásában, vagy akkor, ha olyan terméknél alkalmazzák, mely nem egyszerű vizes vagy olajos oldat. Ahol lehetséges, ott a hővel történő sterilizálás a választott módszer. A sterilizálási folyamatnak minden esetben a Forgalomba Hozatali és Gyártási Engedélyben leírtak szerint kell történnie.
84. Minden sterilizálási folyamat adoptálása előtt bizonyítani kell fizikai mérésekkel és biológiai indikátorokkal – ahol az megfelelő – annak megfelelőségét a termékre nézve, illetve a hatékonyságát, hogy minden egyes rakomány, minden egyes része esetén teljesülnek a megkívánt sterilizálási célok. A folyamat validitását tervezett időközönként verifikálni kell, de legalább évente, illetve akkor, amikor a berendezésen jelentős változtatások történtek. Az eredményekről készült feljegyzéseket meg kell őrizni.
85. A hatékony sterilizáláshoz a teljes anyagot ki kell tenni a szükséges kezelésnek, és úgy kell kialakítani a folyamatot, hogy ennek megtörténte biztosított legyen.
86. Minden sterilizálási folyamatra validált rakománymintákat kell kialakítani.

87. A biológiai indikátorokat meg kell fontolni, mint kiegészítő módszert a sterilizálás ellenőrzésére. A gyártó előírásai szerint kell tárolni és felhasználni őket, a minőségüket pedig ellenőrizni kell pozitív kontrollokkal. Biológiai indikátorok alkalmazása esetén szigorú óvintézkedéseket kell tenni a belőlük történő mikrobiológiai szennyezés elkerülésére.
88. Egyértelműen el kell különíteni azokat a termékeket, amelyek már sterilizálva lettek, és azokat, amelyek nem. Minden kosarat, tálcát vagy egyéb hordozóeszközt illetve alkatrészt egyértelműen fel kell címkézni az anyagnévvel gyártási számmal, és annak megjelölésével, hogy lett-e már sterilizálva vagy nem. Alkalmazhatóak indikátorok is, pl. autoklávcsíkok – ahol az megfelelő – annak indikálására, hogy egy adott tétel (tételrészlet) átment-e a sterilizálási folyamaton, viszont ezek nem teljesen megbízható indikátorai annak, hogy a tétel valóban steril.
89. A sterilizálásról készült feljegyzéseket minden lefuttatott sterilizálás esetén meg kell őrizni. Jóvá kell őket hagyni a tétel-fel szabadítási eljárás során.

### **Hővel történő sterilizálás**

90. Minden egyes sterilizálási ciklusról megfelelően nagy skálájú idő/hőmérséklet diagramként feljegyzést kell készíteni, vagy valamilyen egyéb megfelelő pontosságú és precizitású berendezéssel kell készíttetni. Az ellenőrzésre és/vagy feljegyzésre alkalmazott hőmérsékletszondák pozícióját validálás során kell meghatározni és – ahol az alkalmazható – egy ugyanarra a pozícióra elhelyezett második, független hőmérsékletszondával ellenőrizni.
91. Kémiai vagy biológiai indikátorok is alkalmazhatóak, de nem helyettesíthetik a fizikai méréseket.
92. Elegendő időt kell hagyni, hogy a teljes rakomány elérje a megkívánt hőmérsékletet, mielőtt a sterilizálási időtartam mérése megkezdődik. Ezt az időt minden egyes rakománytípus esetén meg kell határozni.
93. A hősterilizálási ciklus magas hőmérsékletű fázisán történő áthaladás után óvintézkedésekkel biztosítani kell, hogy a hűlés során nem szennyeződik a sterilizált rakomány. Minden a termékkel kapcsolatba kerülő hűtőfolyadékot vagy gázt sterilizálni kell, kivéve, ha bizonyítva van, hogy a szívárgó tartályok felhasználása nem kerül jóváhagyásra.

### **Nedves hő**

94. A hőmérséklettel és a nyomással kell monitorozni a folyamatot. A szabályozást szolgáló eszközöknek függetlennek kell lenniük a monitorozást végző eszközöktől az azokról készült feljegyzési diagramoktól. Ahol automatizált szabályozó és monitorozó rendszereket alkalmaznak ilyen célokra, ott validálni kell őket annak biztosítására, hogy a kritikus folyamat követelmények teljesülnek. A rendszer- és ciklushibákat regisztrálnia kell a rendszernek, az operátornak pedig át kell tekintenie őket. A független hőmérsékletmérő által szolgáltatott eredményeket rendszeresen össze kell vetni a diagramot készítő regiszter által mutatott eredményekkel a sterilizálási ciklus alatt. A kamra alján lefolyóval ellátott sterilizálók esetén szükséges lehet ebben a pozícióban is mérni a hőmérsékletet a sterilizálási ciklus alatt. Amennyiben a vákuumfázis is a sterilizálási ciklus részét képezi, rendszeres szívárgásteresztet kell végezni.

95. A sterilizálandó cikkeket – kivéve a lezárt tartályokban lévőket – olyan anyagba kell becsomagolni, mely lehetővé teszi a levegő eltávolítását és a gőz behatolását, és egyúttal megakadályozza a sterilizálás utáni újraszennyeződést. A rakomány minden részét el kell érnie a sterilizáló ágensnek az előírt hőmérsékleten és előírt ideig.
96. Ügyelni kell arra, hogy a sterilizálásra használt gőz megfelelő minőségű legyen és, hogy ne tartalmazzon olyan mértékben adalékanyagokat, melyek a termék vagy berendezés szennyeződését okoznák.

### **Száraz hő**

97. Az alkalmazott folyamatnak tartalmaznia kell a kamrán belül levegő-cirkulációt, és pozitív nyomást kell fenntartania, hogy megakadályozza a nem-steril levegő behatolását. A felhasznált levegőt HEPA-szűrőn meg kell szűrni. Ahol a folyamatot pirogén-mentesítésre is kívánják használni, ott az endotoxinos „challenge test”-eknek is részét kell képezniük a validálásnak.

### **Sugársterilizálás**

98. A sugársterilizálást főleg hőérzékeny anyagok és termékek esetén használják. Mivel sok gyógyszer és egynéhány csomagolóanyag is sugárzásra érzékeny, ezért ez a módszer csak akkor engedélyezhető, ha a kísérleti úton bizonyítva lett, hogy nem gyakorol negatív hatást a termékekre. Az ultrabolya sugárzás általában nem elfogadható módszere a sterilizálásnak.
99. A sterilizációs eljárás során a sugárdózist mérni kell. Erre a célra a dózismértéktől független dozimetriai indikátorokat kell használni, hogy kvantitatívan lehessen ismerni a termék által kapott dózismennyiséget. A dozimétereket megfelelő számban és egymáshoz elég közel kell elhelyezni a rakományban, annak biztosítására, hogy egy doziméter mindig legyen a kamrában. Ahol műanyag dozimétereket használnak, ott azoknak az érvényes kalibráltsági időszakukon belül kell lenniük. A sugárzásnak történő kitettségük után rövid idővel le kell olvasni a doziméterek által mért abszorbanciákat.
100. Biológiai indikátorok is alkalmazhatóak további ellenőrzési eszközként.
101. A validálási eljárásoknak biztosítaniuk kell, hogy a csomagok sűrűségének változásainak hatásai figyelembe lettek véve.
102. Az anyagkezelési eljárásoknak meg kell akadályozniuk a sugarazott és nem sugarazott anyagok összekeveredését. Sugárzásra érzékeny színváltó lemezeket is kell alkalmazni minden egyes csomag esetén, hogy meg lehessen különböztetni a sugarazott és nem sugarazott csomagokat.
103. A teljes sugárdózist nyilván kell tartani az előzetesen meghatározott időszakban.

### **Etilén-oxiddal történő sterilizálás**

104. Ez a módszer csak akkor alkalmazható, ha más módszer használható. A folyamat validálás során be kell bizonyítani, hogy a termék nem károsodik, és, hogy a gázmentesítés körülményei és időtartama olyan, hogy lecsökkenti bármilyen maradék gáz vagy reakciótermék koncentrációját a termék- vagy anyag típusra meghatározott elfogadási határok alá.

105. A gáz és a mikrobiális sejtek közötti közvetlen kapcsolat létfontosságú; óvintézkedéseket kell tenni az olyan organizmusok jelenlétének megakadályozására, melyek hajlamosak különböző anyagokba – pl. kristályok, száraz fehérjék – betokozódni. A csomagolóanyagok természete és mennyisége jelentősen befolyásolhatja a folyamatot.
106. A gáznak való kitettségük előtt az anyagokat egyensúlyba kell hozni a folyamat által megkövetelt hőmérséklettel és páratartalommal. Az ehhez szükséges időt egyensúlyba kell hozni azzal az ellentétes igénnyel, hogy a sterilizálás előtti idő minimális legyen.
107. Minden egyes sterilizálási ciklust monitorozni kell megfelelő biológiai indikátorokkal, a rakományon megfelelően szétosztva. Az így kapott eredményeknek szerepelniük kell a gyártásellenőrző lapon.
108. Minden egyes sterilizálási ciklus esetén fel kell jegyezni a ciklus befejezéséhez szükséges időt, a folyamat során a kamrában uralkodó nyomást, hőmérsékletet és páratartalmat, a gázkoncentrációt és a felhasznált gáz teljes mennyiségét. A ciklus során mért hőmérsékletről és nyomásról grafikont kell készíteni. A feljegyzés(eknek) részét kell képezniük a gyártásellenőrző lapoknak.
109. Sterilizálás után a rakományt kontrollált módon, szellőztetett körülmények között kell tárolni, lehetővé téve a maradék gáz és reakciótermékek meghatározott szintre való csökkentésére. Ezt a folyamatot validálni kell.

#### **A végső tartályukban nem sterilizálható gyógyszerek szűrése**

110. Amennyiben a végső terméktárolóban történő sterilizálás lehetséges, a szűrés önmagában nem tekintendő elégségesnek. Az aktuálisan elérhető módszereket tekintve, a gőzzel történő sterilizálás a preferált. Ha a terméket nem lehet a végső terméktárolójában sterilizálni, akkor az oldatokat vagy folyadékokat át lehet szűrni egy 0.22 mikronos (vagy kisebb) pórusméretű, steril szűrőn, vagy ezzel egyenértékű mikroorganizmus-visszatartó tulajdonságokkal rendelkező szűrőn keresztül, egy előzetesen sterilizált tárolóba. Ezek a szűrők képesek a legtöbb baktérium és penész eltávolítására, de nem minden vírusra vagy mycoplazmára. Meg kell fontolni a szűrési folyamat egy bizonyos fokú hőkezeléssel történő kiegészítését is.
111. A szűrési módszer további lehetséges – a többi sterilizálási módszerhez viszonyított – kockázata miatt ajánlott lehet egy második mikroorganizmus-visszatartó szűrővel történő szűrés is. A végső steril szűrést a letöltéshez a lehető legközelebb kell végezni.
112. A szűrők szálkibocsátásának minimálisnak kell lennie.
113. A sterilizált szűrő integritását verifikálni kell használat előtt, és igazolni kell használat után is a megfelelő módszerrel, mint például buborékpont- (*bubble point*), diffúz áramlás- (*diffusive flow*) vagy nyomásvisszatartás-tesztel (*pressure hold test*). Validálás során meg kell határozni az egy ismert térfogatú ömlesztett oldat leszűréséhez szükséges időt, és a szűrőn alkalmazandó nyomáskülönbséget, továbbá fel kell jegyezni és ki kell vizsgálni minden, a rutin gyártások során minden ezektől való eltérést. Ezen ellenőrzések eredményét fel kell tüntetni a gyártásellenőrző lapokon. A kritikus gáz és légtelenítő szűrők integritását igazolni kell a használatuk után. A többi szűrő integritását megfelelő időközönként kell igazolni.

114. Ugyanazt a szűrőt nem szabad egy munkanapnál több ideig felhasználni, kivéve, ha az ilyen felhasználása validálva van.
115. A szűrő nem befolyásolhatja a terméket, sem úgy, hogy összetevőket tart vissza belőle, sem úgy, hogy anyagokat juttat bele.

### **Steril késztermékek**

116. A részlegesen lezárt, fagyasztva szárított fiolákat A-téri körülmények között kell tárolni a teljes lezárásig.
117. A tárolók zárásának megfelelően validált módszerek szerint kell történniük. Az olvasztással lezárt tárolókat – pl. üveg vagy műanyag ampullák – 100%-os integritásvizsgálatnak kell alávetni. Az egyéb tárolók mintái esetén is el kell végezni az integritásvizsgálatot megfelelő eljárások szerint.
118. Az aszeptikusan megtöltött fiolák lezárása nem tekinthető teljesnek, amíg az alumíniumkupak nem lett rászorítva (krimpelve) a ledugózott fiolára. A kupak krimpelését a lehető leghamarabb végre kell hajtani a dugózás után.
119. Mivel a kupak krimpelését végző berendezés nagy mennyiségű nem-élő részecskeszám generálására képes, így a berendezést egy külön légelszívó rendszerrel ellátott területen kell elhelyezni.
120. A fiolák kupakzárását el lehet végezni egy sterilizált kupakok segítségével történő aszeptikus folyamatként, vagy egy aszeptikus téren kívüli tisztatéri folyamatként. Ahol az utóbbi megközelítést alkalmazzák, ott a fiolákat A-téri körülmények között kell tárolni odáig, amíg el nem hagyják az aszeptikus területet, és a ledugózott fiolákat A-téri levegőellátással kell megvédeni a krimpelés befejeztéig.
121. A dugót nem tartalmazó, vagy nem helyesen tartalmazó fiolákat ki kell szűrni a kupakzárás előtt. Ahol a kupakzárás területén belül emberi beavatkozás szükséges, megfelelő technológia alkalmazásával meg kell akadályozni a fiolákkal való közvetlen kontaktot, a mikrobiológiai szennyezés elkerülése miatt.
122. A korlátozott hozzáférésű elválasztók és izolátorok alkalmasak lehetnek a szükséges körülmények biztosításához és a közvetlen emberi beavatkozás minimalizálásához a kupakzárás során.
123. A vákuumal lezárt tárolókat le kell ellenőrizni egy megfelelő, előre meghatározott időtartamot követően, hogy tartják-e a vákuumot.
124. A parenterális termékek megtöltött tárolókat egyenként meg kell vizsgálni külső szennyezésekre és egyéb hibákra. Amennyiben a vizsgálat vizuálisan történik, akkor megfelelő és kontrollált megvilágítási és háttérkörülmények között kell azt végezni. A vizsgálatot végző operátoroknak rendszeresen látásvizsgálaton kell átesniük, szemüveggel, ha használják, és rendszeresen szünetre kell őket engedni a vizsgálatok közben. Ahol másféle ellenőrzési módszereket alkalmaznak, azokat validálni kell, és a berendezések teljesítményét rendszeresen le kell ellenőrizni. Az eredményekről feljegyzéseket kell készíteni.



## **Minőség-ellenőrzés**

125. A késztermékre alkalmazott sterilitás-vizsgálatot úgy kell tekinteni, mint a sterilitást biztosító kontrollintézkedések utolsó elemét. A vizsgálatokat validálni kell az érintett termék(ek)re.
126. Azokban az esetekben ahol engedélyezett a parametrikus felszabadítás, különös figyelmet kell szentelni a teljes gyártási folyamat validáltságára és monitorozására.
127. A sterilitás-vizsgálati mintáknak reprezentatívnak kell lenniük a teljes gyártási tételre nézve, de leginkább a tétel azon részéből kell mintákat tartalmazniuk, amelyeknél a legmagasabb a szennyezési kockázat:
- a) az aszeptikusan letöltött termékek esetén a mintáknak tartalmazniuk kell a letöltés elején és végén megtöltött tárolókat, illetve olyanokat, amelyek jelentős beavatkozásokat követően lettek megöltve,
  - b) vagy a hősterilizált termékek esetén meg kell fontolni a rakomány potenciálisan leghidegebb pontjáról történő mintavételt.