

5. MELLÉKLET

IMMUNOLÓGIAI ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK GYÁRTÁSA

Alapelv

Az immunológiai állatgyógyászati készítmények gyártása különleges jellemzőkkel rendelkezik, amelyeket figyelembe kell venni a minőségbiztosítási rendszer végrehajtása és értékelése során.

Az állatfajok és a kapcsolódó kórokozók nagy száma miatt az előállított termékek köre igen széles, az előállítás volumene pedig gyakran alacsony; ezért gyakori a kampányalapú munka. Ezen túlmenően a gyártás jellege miatt (tenyésztési lépések, végsterilizáció hiánya stb.) a termékeknek különösen jól védettnek kell lenniük a szennyeződéssel és a keresztszennyeződéssel szemben. A környezetet is védeni kell, különösen akkor, ha a gyártás során patogén vagy egzotikus biológiai anyagokat használnak, a munkavállalót pedig különösen jól kell védeni, ha a gyártás során az emberre patogén biológiai anyagokat használnak.

Ezek a tényezők, valamint az immunológiai termékek eredendő változékonysága és különösen a végtermék minőség-ellenőrzési vizsgálatainak a termékekkel kapcsolatos megfelelő tájékoztatás terén tapasztalható viszonylagos hatékonysághiánya azt jelenti, hogy a minőségbiztosítási rendszer szerepe rendkívül fontos. Nem lehet túlhangsúlyozni, hogy fenn kell tartani az ellenőrzést a helyes gyártási gyakorlat valamennyi alábbi szempontja, valamint az ebben az útmutatóban felvázolt szempontok felett. Különösen fontos, hogy a helyes gyártási gyakorlat különböző aspektusainak (berendezések, helyiségek, termékek stb.) nyomon követése során nyert adatokat szigorúan értékeljék és megalapozott döntéseket hozzanak, amelyek megfelelő intézkedésekhez vezetnek, és azokat rögzítsék.

Személyzet

1. Az immunológiai termékek gyártásának területén alkalmazott valamennyi személyzetnek (beleértve a takarítással és karbantartással foglalkozókat is) képzést és tájékoztatást kell kapnia a higiénéről és a mikrobiológiáról. Kiegészítő képzésben kell részesülniük azokra a termékekre vonatkozóan, amelyekkel dolgoznak.
2. A felelős személyzetet hivatalosan ki kell képezni a következő területek némelyikére vagy mindegyikére: bakteriológia, biológia, biometria, kémia, immunológia, orvostudomány, parazitológia, gyógyszerészet, farmakológia, virológia és állatgyógyászati készítmények, továbbá megfelelő ismeretekkel kell rendelkeznie a környezetvédelmi intézkedésekről.
3. A személyzetet védeni kell a gyártás során használt biológiai anyagokkal való lehetséges fertőzésektől. Olyan biológiai anyagok esetében, amelyek ismertén betegséget okoznak az emberben, megfelelő intézkedéseket kell hozni a kórokozóval vagy kísérleti állatokkal dolgozó személyzet megfertőzésének megelőzésére.

Adott esetben a személyzetet be kell oltani és orvosi vizsgálatnak kell alávetni.

4. Megfelelő intézkedéseket kell hozni annak megakadályozására, hogy a biológiai anyagokat a szállítóként eljáró személyzet a gyártóüzemen kívülre kijuttassa. A biológiai anyag típusától függően az ilyen intézkedések magukban foglalhatják a teljes ruházatcserét és a kötelező zuhanyozást a gyártóterület elhagyása előtt.
5. Az immunológiai termékek esetében különösen fontos a személyzet általi szennyeződés vagy keresztszennyeződés kockázata.

A személyzet általi szennyeződés megelőzését olyan intézkedésekkel és eljárásokkal kell elérni, amelyek biztosítják, hogy a gyártási folyamat különböző szakaszaiban megfelelő védőruházatot használjanak.

A termelésben részt vevő személyzet általi keresztszennyeződés megelőzését olyan intézkedésekkel és eljárásokkal kell elérni, amelyek biztosítják, hogy az egyik területről a másikra csak akkor juthassanak át, ha megtették a megfelelő intézkedéseket a szennyeződés kockázatának kiküszöbölése érdekében. A munkanap során a személyzet nem mehet el olyan területekről, ahol valószínű az élő mikroorganizmusokkal való szennyeződés, vagy ahol az állatokat olyan helyre helyezik el, ahol más termékeket vagy organizmusokat kezelnek. Amennyiben az áthaladás elkerülhetetlen, az ilyen gyártásban részt vevő személyzetnek világosan meghatározott fertőtlenítési eljárásokat kell követnie, beleértve a ruházat és a cipő cseréjét, és szükség esetén a zuhanyozást is.

A zárt, felszíni dekontaminált lombikokban a kultúrák ellenőrzése céljából olyan zárt területre belépő személyzetet, ahol az organizmusokat nem kezelték nyílt láncolatú műveletek során az elmúlt tizenkét órában, nem tekintendők szennyeződés veszélyének, kivéve, ha az érintett organizmus egzotikus volt.

Helyiségek

6. A helyiségeket úgy kell kialakítani, hogy mind a terméket, mind a környezetet érintő kockázat ellen védve legyenek.
Ez elszigetelés, tiszta, tiszta/zárt vagy ellenőrzött területek használatával érhető el.
7. Az élő biológiai anyagokat zárt területeken kell kezelni. Az elszigetelés szintje a mikroorganizmus patogenitásától és attól függ, hogy azt egzotikusnak minősítették-e. (Egyéb vonatkozó jogszabályok, mint például a 90/219/EGK és¹ a 90/220/EGK² irányelv is alkalmazandó.)
8. Az inaktivált biológiai anyagokat tiszta területeken kell kezelni. Tiszta területeket kell használni a többsejtes organizmusokból izolált, nem fertőzött sejtek, és egyes esetekben a szűréssel sterilizált közegek kezelése során is.
9. A nem sterilizált termékeket vagy komponenseket magában foglaló nyílt körforgásos műveleteket lamináris levegőáramlást biztosító munkaállomáson (A. fokozat) kell végrehajtani B. osztályú területen.
10. Az egyéb olyan műveleteket, amelyek során élő biológiai anyagokat kezelnek (minőségellenőrzés, kutatási és diagnosztikai szolgáltatások stb.), megfelelően korlátozni kell és el kell különíteni, ha a gyártási műveleteket ugyanabban az épületben végzik. Az elszigetelés szintje a biológiai anyag patogenitásától és attól függ, hogy azt egzotikusnak minősítették-e. Diagnosztikai tevékenységek végzése esetén fennáll a magas patogenitású szervezetek behurcolásának kockázata. Ezért az elszigetelés szintjének alkalmasnak kell lennie az összes ilyen kockázat kezelésére. Elszigetelésre akkor is szükség lehet, ha a minőségellenőrzést vagy más tevékenységeket a termeléshez használt épületek közvetlen közelében végzik.
11. Az elszigetelő helyiségeket könnyen fertőtleníteni kell, és a következő jellemzőkkel kell rendelkezniük:

¹A Tanács 98. október 26-i 1998/81/EK irányelve a géntechnológiával módosított mikroorganizmusok zárt rendszerben történő felhasználásáról szóló 90/219/EGK irányelv módosításáról (HL L 330., 1998.12.05., 13-31. o.)

²

Az Európai Parlament és a Tanács 2001. március 12-i 2001/18/EK irányelve a géntechnológiával módosított szervezetek környezetbe történő szándékos kibocsátásáról és a 90/220/EGK tanácsi irányelv hatályon kívül helyezéséről – bizottsági nyilatkozat (HL L 106., 2001.04.17., 01-39. o.)

- a) a közvetlen külső szellőztetés hiánya;
 - b) negatív nyomású levegővel történő szellőztetés. A levegőt HEPA-szűrőkön keresztül kell kivonni, és nem szabad újra keringetni, kivéve ugyanabba a területbe, és feltéve, hogy további HEPA-szűrést alkalmaznak (ez a feltétel általában úgy teljesülne, hogy a visszaforgatott levegőt az adott terület normál ellátó HEPA-in keresztül irányítják). A területek közötti levegő újrahasznosítása azonban megengedhető, feltéve, hogy a levegő áthalad két kivezető HEPA-n, amelyek közül az elsőt folyamatosan ellenőrzik integritás szempontjából, és megfelelő intézkedések állnak rendelkezésre a kivezetésből származó levegő biztonságos szellőztetésére abban az esetben, ha ez a szűrő meghibásodik;
 - c) az egzotikus organizmusok kezelésére használt gyártási területekről származó levegőt 2 sorozatos HEPA-szűrőn kell átengedni, és a gyártási területekről származó levegőt nem szabad visszaforgatni;
 - d) a folyékony szennyvizek – köztük a sterilizálókból, biogenerátorokból stb. származó szennyezett kondenzátum – összegyűjtésére és fertőtlenítésére szolgáló rendszer. A szilárd hulladékokat, beleértve az állati tetemeket is, szükség szerint fertőtleníteni, sterilizálni vagy elégetni kell. A szennyezett szűrőket biztonságos módszerrel el kell távolítani;
 - e) légzárként tervezett és használt öltözők, adott esetben mosó- és zuhanyzó berendezésekkel felszerelve. A légnyomáskülönbségnek olyannak kell lennie, hogy a munkaterület és a külső környezet között ne áramoljon levegő, illetve ne álljon fenn a területen kívül viselt külső ruházat szennyeződésének kockázata;
 - f) a berendezések áthaladására szolgáló légsziliprendszer, amelyet úgy alakítottak ki, hogy a munkaterület és a külső környezet között ne folyjon szennyezett levegő, illetve a zsilipen belül ne álljon fenn a berendezések szennyeződésének kockázata. A légszilipnek olyan méretűnek kell lennie, hogy lehetővé tegye a rajta áthaladó anyagok hatékony felületi szennyeződésmentesítését. Meg kell fontolni, hogy az ajtó reteszelőberendezése legyen, hogy elegendő idő álljon rendelkezésre a fertőtlenítési eljárás hatékonyságához.
 - g) sok esetben duplaajtós autokláv a hulladékanyagok biztonságos eltávolítására és steril tárgyak bevitelére
12. A berendezések átjáróinak és öltözőinek kapcsolószerkezettel vagy más megfelelő rendszerrel kell rendelkezniük, hogy egyidejűleg egynél több ajtó kinyitását megakadályozzák. Az öltözőket ugyanolyan szűrt levegővel kell ellátni, mint a munkaterületet, és olyan levegőkeringető berendezésekkel kell ellátni, amelyek a munkaterülettől független, megfelelő levegőkeringetést biztosítanak. A berendezés átadására szolgáló zsilipeket általában ugyanúgy kell szellőztetni, de a nem szellőztetett, vagy csak levegőellátással rendelkező szellőzők is elfogadhatók.
 13. Olyan termelési műveleteket, mint a sejtfenntartás, a táptalaj-előkészítés, a víruskultúra stb., amelyek valószínűleg fertőzést okoznak, külön területeken kell végezni. Az állatokat és az állati termékeket megfelelő óvintézkedések mellett kell kezelni.
 14. Azokat a termelési területeket, ahol a fertőtlenítéssel szemben különösen ellenálló biológiai anyagokat (pl. spóráképző baktériumokat) kezelnek, el kell különíteni, és a biológiai anyagok inaktiválásáig erre a célra kell dedikálni.
 15. A keverési és az azt követő feltöltési műveletek kivételével egy adott területen belül egyszerre csak egy biológiai anyagot szabad kezelni.
 16. A termelési területeket úgy kell kialakítani, hogy lehetővé tegyék a kampányok közötti fertőtlenítést, validált módszerek alkalmazásával.
 17. A biológiai ágensek előállítására ellenőrzött területeken történhet, feltéve, hogy azokat teljesen zárt és hősterilizált berendezésben végzik, az összeköttetéseket a kialakításaik után és a megszüntetésük előtt is hősterilizálni kell. Elfogadható lehet, hogy a csatlakozások helyi lamináris légáram mellett történjenek, feltéve, hogy ezek száma kevés, megfelelő aszeptikus technikákat alkalmaznak, és nem áll fenn a szivárgás kockázata. A csatlakozások feltörése előtt használt sterilizálási paramétereket validálni kell az alkalmazott organizmusokra. Különböző termékeket ugyanazon a területen belül különböző biogenerátorokban lehet elhelyezni, feltéve, hogy nem áll fenn a véletlen keresztaszennyeződés kockázata. Azokat a szerkezeteket azonban, amelyekre általában különleges elszigetelési követelmények vonatkoznak, az ilyen termékek számára kijelölt területeken kell elhelyezni.

18. A tenyésztésre szánt vagy felhasznált állatok elhelyezésére szolgáló állatházakat megfelelő elszigetelési és/vagy tiszta területi intézkedésekkel kell ellátni, és el kell különíteni a többi állatszállástól.
Megfelelően zárni kell azokat az állatházakat, ahol a minőségellenőrzéshez használt állatokat – beleértve a kórokozó biológiai anyagok alkalmazását is – elhelyezik.
19. A gyártási területekre való belépést az engedéllyel rendelkező személyzetre kell korlátozni. Adott esetben egyértelmű és tömör írásbeli eljárásokat kell közzétenni.
20. A telephelyre vonatkozó dokumentációnak könnyen hozzáférhetőnek kell lennie az üzem törzsdokumentációjában.
A gyártási helyszínt és az épületeket kellő részletességgel (tervekkel és írásos magyarázatokkal) kell leírni annak érdekében, hogy valamennyi helyiség megnevezése és használati feltételei, valamint az azokban kezelt biológiai anyagok pontosan azonosíthatók legyenek. Az emberek és a termékek forgalmát is egyértelműen meg kell jelölni.
Azonosítani kell az állattartó épületekben vagy a helyszínen egyéb módon elhelyezett állatfajokat.
A helyszín közelében végzett tevékenységeket is fel kell tüntetni.
A zárt és/vagy tiszta területre vonatkozó terveknek le kell írniuk a szellőztetőrendszert, feltüntetve a be- és kiömlőnyílásokat, a szűrőket és azok specifikációit, az óránkénti levegőváltások számát és a nyomásgradienseket. Jelezniük kell, hogy mely nyomásgradienseket ellenőrzik nyomásjelzővel.

Felszerelések

21. Az alkalmazott berendezéseket úgy kell megtervezni és gyártani, hogy megfeleljenek az egyes termékek gyártására vonatkozó különleges követelményeknek.
Üzembe helyezés előtt a berendezést minősíteni és érvényesíteni kell, majd rendszeresen karbantartani és hitelesíteni kell.
22. Adott esetben a berendezésnek biztosítani kell a biológiai anyagok kielégítő elsődleges elszigetelését.
Adott esetben a berendezést úgy kell megtervezni és megépíteni, hogy lehetővé tegye a könnyű és hatékony fertőtlenítést és/vagy sterilizálást.
23. A biológiai anyagok elsődleges elszigetelésére használt zárt berendezéseket úgy kell megtervezni és megépíteni, hogy megakadályozzák a cseppek és aeroszolok szivárgását vagy képződését.
A gázok bemeneti és kimeneti nyílásait védeni kell a megfelelő elszigetelés elérése érdekében, pl. sterilizáló hidrofób szűrők használatával.
Az anyag bevitelét vagy eltávolítását sterilizálható zárt rendszerben, vagy esetleg megfelelő lamináris légáramban kell végezni.
24. Szükség esetén a berendezéseket használat előtt megfelelően sterilizálni kell, lehetőleg nyomás alatt álló száraz gőzzel. Más módszerek is elfogadhatók, ha a gőzsterilizálás a berendezés jellege miatt nem alkalmazható. Fontos, hogy ne hagyjuk figyelmen kívül az olyan egyedi elemeket, mint az asztali centrifugák és a vízfürdők.
A tisztításra, szétválasztásra vagy koncentrációra használt berendezéseket sterilizálni vagy fertőtleníteni kell, legalább a különböző termékekhez való használat között. A sterilizálási módszereknek a berendezés hatékonyságára és érvényességére gyakorolt hatását meg kell vizsgálni a berendezés élettartamának meghatározása érdekében.
Minden sterilizálási eljárást validálni kell.
25. A berendezéseket úgy kell megtervezni, hogy a különböző szervezetek vagy termékek ne keveredjenek. A csöveket, szelepeket és szűrőket funkciójuk szerint azonosítani kell.
Külön inkubátorokat kell használni a fertőzött és nem fertőzött tárolóedények, valamint általában a különböző szervezetek vagy sejtek esetében is. Az egynél több organizmust vagy sejttypust

tartalmazó inkubátorok csak akkor fogadhatók el, ha megfelelő lépéseket tesznek a tartályok lezárására, felületi szennyeződésmentesítésére és elkülönítésére. A tenyészedényeket stb. egyedileg kell címkézni. A tárgyak tisztítása és fertőtlenítése különösen nehéz lehet, és különös figyelmet kell fordítani rájuk.

A biológiai anyagok vagy termékek tárolására használt berendezéseket úgy kell megtervezni és használni, hogy azok ne keveredjenek össze. Minden tárolt tételt egyértelműen és egyértelműen fel kell címkézni, és szivárgásmentes tárolóedényekben kell elhelyezni. Az olyan tárgyakat, mint a sejtek és organizmusok anyatenyésztete, külön erre a célra szolgáló berendezésekben kell tárolni.

26. A releváns berendezéseket, például a hőmérséklet-szabályozást igénylő berendezéseket fel kell szerelni adatrögzítő és/vagy riasztórendszerrel.

A meghibásodások elkerülése érdekében megelőző karbantartási rendszert kell bevezetni a nyilvántartott adatok trendelemzésével együtt.

27. A fagyasztó szárítók betöltése megfelelő tiszta/zárt területet igényel.

A fagyasztógépek lerakása szennyezi a közvetlen környezetet. Ezért az egyvégű fagyasztós szárítók esetében a tiszta helyiséget meg kell tisztítani, mielőtt egy további gyártási tételt behoznak a területre, kivéve, ha ez a tétel ugyanazokat az organizmusokat tartalmazza, és a dupla ajtós fagyasztós szárítókat minden ciklus után sterilizálni kell, kivéve, ha azokat tiszta területen nyitják ki.

A fagyasztószárítók sterilizálását a 24. pontnak megfelelően kell elvégezni. Kampánytevékenység esetén legalább minden kampány után sterilizálni kell őket.

Állatok és állattartó házak

28. Az állatok tartására, gondozására és karanténjára vonatkozó általános követelményeket a 86/609/EGK irányelv³ állapítja meg.

29. Az állattartó épületeket el kell különíteni a többi termelő létesítménytől, és megfelelően meg kell tervezni őket.

30. A termeléshez felhasznált állatok egészségügyi állapotát meg kell határozni, nyomon kell követni és nyilvántartásba kell venni. Egyes állatokat a specifikus monográfiákban meghatározottak szerint kell kezelni (pl. specifikus kórokozótól mentes állományok).

31. Az állatokat, a biológiai anyagokat és az elvégzett vizsgálatokat azonosítási rendszernek kell alávetni az összetévesztés kockázatának elkerülése és az összes lehetséges veszély ellenőrzése érdekében.

Fertőtlenítés – Hulladékártalmatlanítás

32. A fertőtlenítés és/vagy a hulladékok és szennyvizek ártalmatlanítása különösen fontos lehet immunológiai termékek gyártása esetén. Ezért gondosan mérlegelni kell a környezetszennyezés elkerülését célzó eljárásokat és berendezéseket, valamint azok validálását vagy minősítését.

Termelés

33. Tekintettel a termékek sokféleségére, az immunológiai állatgyógyászati készítmények gyártásának gyakran nagyszámú szakaszára és a biológiai folyamatok jellegére, különös figyelmet kell fordítani a validált működési eljárások betartására, a termelés folyamatos nyomon követésére valamennyi szakaszban, valamint a folyamat közbeni ellenőrzésekre.

Emellett különös figyelmet kell fordítani a kiindulási anyagokra, az adathordozókra és a vetőmagtétel-rendszer használatára.

Az Európai Parlament és a Tanács 2003/65/EK³ irányelve (2003. július 22.) a kísérleti és egyéb tudományos célokra felhasznált állatok védelmére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló 86/609/EGK tanácsi irányelv módosításáról (HL L 230., 2003.09.16., 32. o. @-@ 33)

Kiindulási anyagok

34. A kiindulási anyagok alkalmasságát írásban egyértelműen meg kell határozni. Ezeknek tartalmazniuk kell a szállító adatait, az előállítás módját, a földrajzi eredetet és azon állatfajokat, amelyekből az anyagok származnak. A kiindulási anyagokra alkalmazandó ellenőrzéseket is bele kell foglalni. A mikrobiológiai ellenőrzések különösen fontosak.
35. A kiindulási anyagokra vonatkozó vizsgálatok eredményeinek meg kell felelniük az előírásoknak. Amennyiben a vizsgálatok hosszú időt vesznek igénybe (pl. az SPF állományokból származó tojások), szükséges lehet a kiindulási anyagok feldolgozása, mielőtt az analitikai ellenőrzések eredményei rendelkezésre állnak. Ilyen esetekben a késztermék kibocsátásának feltétele a kiindulási anyagok vizsgálatának kielégítő eredménye.
36. Különös figyelmet kell fordítani a szállító minőségbiztosítási rendszerének ismeretére a forrás alkalmasságának és a szükséges minőség-ellenőrzési vizsgálat terjedelmének értékelése során.
37. Ahol lehetséges, a kiindulási anyagok sterilizálásának előnyben részesített módszere a hő. Szükség esetén más validált módszerek is alkalmazhatók, mint például a besugárzás.

Média

38. Előzetesen megfelelően validálni kell, hogy a média képes-e támogatni a kívánt növekedést.
39. A táptalajokat lehetőleg in situ vagy sorban sterilizálni kell. Az előnyben részesített módszer a hő. A steril biogenerátorokba bevezetett gázoknak, táptalajoknak, savaknak, lúgoknak, habzsgátló anyagoknak és egyéb anyagoknak maguknak is sterileknek kell lenniük.

Anyatenyészet tétel és sejtbankrendszer

40. Az ismétlődő szubkultúrákból vagy több generációból eredő tulajdonságok nem kívánt elszaporodásának megelőzése érdekében a mikrobiális, sejt- vagy szövettenyészetből, illetve embriókban és állatokban történő szaporításból nyert immunológiai állatgyógyászati készítmények előállításának a anyatenyészet tételek vagy sejtbankok rendszerén kell alapulnia.
41. Az anyatenyészet tétel vagy sejtbank és a késztermék közötti generációk (megkettőzések, passzálások) számának összhangban kell lennie a forgalomba hozatali engedély dokumentációjával.
42. A vetőmagtégeket és sejtbankokat megfelelően kell jellemezni és vizsgálni a szennyező anyagok szempontjából. Meg kell határozni az új vetőmagtégelek elfogadásának kritériumait. A vetőmagtégeket és sejtbankokat úgy kell létrehozni, tárolni és felhasználni, hogy a lehető legkisebbre csökkentsék a szennyeződés vagy bármely változás kockázatát. A vetőmagtétel és a sejtbank létrehozása során más élő vagy fertőző anyagot (pl. vírus- vagy sejtvonalat) nem kezelhetnek egyidejűleg ugyanazon a területen vagy ugyanazon személy kezelheti.
43. A vetőmagtétel és a sejtbank létrehozását a vetőmagtétel és a sejtbank, valamint adott esetben az azt kezelő személyzet és a külső környezet védelmére alkalmas környezetben kell végezni.
44. A vetőmaganyag eredetét, formáját és tárolási feltételeit teljes körűen le kell írni. Bizonyítani kell a vetőmagok és sejtek stabilitását és regenerálódását. A tárolótartályokat légmentesen le kell zárni, jól láthatóan fel kell címkézni, és megfelelő hőmérsékleten kell tárolni. A tárolási körülményeket megfelelően figyelemmel kell kísérni. Leltárt kell vezetni, és minden egyes konténert el kell számolni.
45. Az anyag kezelését kizárólag felhatalmazott személyzet végezheti, és ezt a kezelést felelős személy felügyelete mellett kell végezni. A különböző vetőmagtégeket vagy sejtbankokat úgy kell tárolni, hogy elkerüljék a zavart vagy keresztszennyeződési hibákat. A teljes veszteség kockázatának minimalizálása érdekében kívánatos a vetőmagtégelek és sejtbankok felosztása és az alkatrészek különböző helyeken való tárolása.

Üzemeltetési elvek

46. A gyártási folyamatok során kerülni kell vagy minimalizálni kell a cseppek képződését és a hab

előállítását. A centrifugálási és keverési eljárásokat, amelyek cseppek képződéséhez vezethetnek, megfelelő zárt vagy tiszta/zárt területeken kell elvégezni az élő szervezetek átvitelének megakadályozása érdekében.

47. A véletlen kiömléseket, különösen az élő szervezetek kiömlését gyorsan és biztonságosan kell kezelni. Minden egyes szervezet esetében validált fertőtlenítő intézkedéseknek kell rendelkezésre állniuk. Amennyiben egyetlen baktériumfaj különböző törzsei vagy nagyon hasonló vírusok érintettek, a folyamatot csak egyikükkel szemben kell validálni, kivéve, ha okkal feltételezhető, hogy rezisztenciájuk jelentősen változhat az érintett kórokozó(k)val szemben.
48. Az anyagok – például steril táptalajok, kultúrák vagy termékek – átvitelével járó műveleteket lehetőség szerint elősterilizált zárt rendszerekben kell végezni. Ha ez nem lehetséges, az áthelyezési műveleteket lamináris légáramlási munkaállomásokkal kell védeni.
49. A biogenerátorok és más edények táptalajokkal vagy kultúrákkal való kiegészítését gondosan ellenőrzött körülmények között kell végezni annak biztosítása érdekében, hogy a szennyeződés ne kerüljön be. A tenyészetek hozzáadásakor ügyelni kell arra, hogy az edények megfelelően csatlakoztatva legyenek.
50. Szükség esetén, például ha két vagy több fermentor egyetlen területen belül található, a mintavételi és hozzáadási portokat, valamint a csatlakozókat (a csatlakozást követően, a termék áramlása előtt, majd a lekapcsolás előtt) gőzzel sterilizálni kell. Egyéb körülmények között elfogadható a csatlakozók kémiai fertőtlenítése és a csatlakozások lamináris légáramlás elleni védelme.
51. A felszerelést, az üvegedényeket, a terméktartályok külső felületét és az egyéb ilyen anyagokat a zárt területről való elszállítását megelőzően validált módszerrel fertőtleníteni kell (lásd a fenti 47. pontot). A tételdokumentáció különös problémát jelenthet. Csak a GMP-szabványoknak megfelelő műveletek engedélyezéséhez szükséges abszolút minimum léphet be a területre és hagyhatja el azt. Ha nyilvánvalóan szennyeződött, például kiömlésekkel vagy aeroszolokkal, vagy ha az érintett szervezet egzotikus, a papírokat megfelelően fertőtleníteni kell egy berendezésen keresztül, vagy az információt fénymásolat vagy fax útján kell átadni.
52. A folyékony vagy szilárd hulladékokat, mint például a tojások aratása utáni törmelékeket, eldobható tenyésztőpalackokat, nem kívánt kultúrákat vagy biológiai anyagokat a legjobb sterilizálni vagy fertőtleníteni a zárt területről való elszállítás előtt. Egyes esetekben azonban más megoldások, például plombált tartályok vagy csővezetékek is megfelelőek lehetnek.
53. A gyártási helyiségbe belépő árucikkeket és anyagokat, beleértve a dokumentációt is, gondosan ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy csak a gyártással kapcsolatos árucikkeket és anyagokat helyezték be. Létre kell hozni egy olyan rendszert, amely biztosítja, hogy a helyiségbe belépő tárgyakat és anyagokat összevegyék a kilépő tárgyakkal, hogy azok ne halmozódjanak fel a helyiségben.
54. A tiszta vagy tiszta/zárt területre belépő hőálló tárgyaknak és anyagoknak ezt dupla végű autoklávon vagy kemencén keresztül kell megtenniük. A hőálló tárgyaknak és anyagoknak zárt ajtókon keresztül kell behatolniuk a légzárba, ahol fertőtlenítik azokat. A tárgyak és anyagok sterilizálása máshol is elfogadható, feltéve, hogy azokat kétszer csomagolják, és légszilipen keresztül lépnek be a megfelelő óvintézkedések mellett.
55. Az inkubáció során óvintézkedéseket kell tenni a szennyeződés vagy az összetévesztés elkerülése érdekében. Az inkubátorok esetében tisztítási és fertőtlenítési eljárást kell alkalmazni. Az inkubátorokban lévő tartályokat gondosan és egyértelműen fel kell címkézni.
56. A keverés és az azt követő töltési műveletek kivételével (vagy teljesen zárt rendszerek használata esetén) egy termelőhelyiségben egy adott időpontban csak egy élő biológiai anyagot lehet kezelni. A termelőhelyiségeket a különböző élő biológiai anyagok kezelése között hatékonyan fertőtleníteni kell.
57. A termékeket inaktíválni kell inaktíváló szer hozzáadásával, amihez elegendő keverés társul. Ezt követően a keveréket át kell vinni egy másik steril edénybe, kivéve, ha a tartály mérete és alakja olyan, hogy könnyen megfordítható és felrázható úgy, hogy az összes belső felület megnedvesítse a végső tenyészet/inaktíválóanyag-keverékkel.
58. Az inaktívált termékeket tartalmazó edényekből nem szabad kinyitni vagy mintát venni az élő biológiai anyagokat tartalmazó területeken. Az inaktívált termékek minden további feldolgozását

tiszta, A-B. osztályú területen vagy az inaktivált termékek számára kialakított zárt berendezésben kell végezni.

59. Gondosan mérlegelni kell a sterilizálási, fertőtlenítési, víruseltávolítási és inaktiválási módszerek validálását.
60. A töltést a gyártást követően a lehető leghamarabb el kell végezni. Az ömlesztett termék tartályait a töltés előtt le kell zárni, megfelelően fel kell címkézni, és meghatározott hőmérsékleti körülmények között kell tárolni.
61. Létre kell hozni egy olyan rendszert, amely a feltöltést követően biztosítja a tartályok sértetlenségét és lezárását.
62. Az élő biológiai anyagokat tartalmazó injekciós üvegek kupakzárását úgy kell végezni, hogy más termékek szennyeződése, illetve az élő anyagok más területekre vagy a külső környezetbe történő kiszivárgása elkerülhető legyen.
63. Különböző okok miatt előfordulhat, hogy a végső tárolóedények feltöltése, címkézése és csomagolása késik. A félreértések elkerülése és a kielégítő tárolási feltételek biztosítása érdekében meg kell határozni a címkézetlen tárolóedények tárolására vonatkozó eljárásokat. Különös figyelmet kell fordítani a hőálló vagy fényérzékeny termékek tárolására. Meg kell határozni a tárolási hőmérsékleteket.
64. A termelés minden egyes szakaszában a termék hozamát össze kell egyeztetni az adott folyamattól várt hozammal. Minden jelentős eltérést ki kell vizsgálni.

Minőség-ellenőrzés

65. A folyamat közbeni ellenőrzések különösen fontos szerepet játszanak a biológiai gyógyszerek minősége következetességének biztosításában. A minőség szempontjából döntő fontosságú, de a készterméken nem elvégezhető ellenőrzéseket (pl. víruseltávolítás) a gyártás megfelelő szakaszában kell elvégezni.
66. Szükséges lehet a köztes termékek mintáinak megfelelő mennyiségben és megfelelő tárolási feltételek mellett történő tárolása a tételellenőrzés megismétlésének vagy megerősítésének lehetővé tétele érdekében.
67. Követelmény lehet az adatok folyamatos nyomon követése az előállítási folyamat során, például a fizikai paraméterek nyomon követése az erjesztés során.
68. A biológiai termékek folyamatos tenyésztése általános gyakorlat, és különös figyelmet kell fordítani az ilyen típusú termelési módszerből eredő minőségellenőrzési követelményekre.