

**FABRICAGE VAN STERIELE GENEESMIDDELEN****Beginsel**

Voor de fabricage van steriele producten gelden speciale voorschriften om de risico's op microbiologische contaminatie en contaminatie door deeltjes- en pyrogenen tot een minimum te beperken. Veel hangt af van de vaardigheden, opleiding en de instelling van het betrokken personeel. Kwaliteitsborging is van bijzonder groot belang, en dit soort fabricage dient strikt te gebeuren volgens zorgvuldig opgestelde en gevalideerde bereidingsmethoden en procedures. Voor de garantie op steriliteit en andere kwaliteitsaspecten kan niet enkel worden vertrouwd op de keuze van een eindprocedé of de onderzoeken uitgevoerd op de afgewerkte producten.

Noot:

Deze richtsnoeren bevatten geen gedetailleerde methoden voor de bepaling van de microbiologische en deeltjes-reinheid van de lucht, oppervlakken enz. Daarvoor dient men zich te richten naar andere documenten zoals de EN/ISO-normen.

**Algemeen**

1. De fabricage van steriele producten dient plaats te vinden in schone ruimten (clean areas) die slechts toegankelijk dienen te zijn via luchtsluizen voor personeel en/of uitrusting en materialen. Schone ruimten dienen op een passend niveau van reinheid te worden gehouden en dienen van lucht te worden voorzien die wordt aangevoerd door filters met een geschikte efficiëntie.

2. De diverse werkzaamheden zoals het bereiden van bestanddelen en producten, productbereiding en afvullen dienen in gescheiden werkruimten binnen de schone ruimte te worden uitgevoerd. De fabricagehandelingen worden in twee categorieën ingedeeld: ten eerste de handelingen waarbij het product in de uiteindelijke container wordt gesteriliseerd, en ten tweede de handelingen die aseptisch worden uitgevoerd bij sommige of alle fabricagestappen.

3. Schone werkruimten voor de fabricage van steriele producten worden ingedeeld op basis van de vereiste eigenschappen van de omgeving. Elke fabricagehandeling vereist een gepast reinheidsniveau van de omgeving in "operationele status" (in operation) om de risico's op contaminatie door deeltjes of microbiële contaminatie van het product of de materialen die worden gehanteerd tot een minimum te beperken.

Om te voldoen aan de voorwaarden voor de „operationele status” dienen deze ruimten zodanig te worden ontworpen dat zij voldoen aan bepaalde gespecificeerde niveaus van luchtzuiverheid in de „ruststatus” (at rest). De „ruststatus” is de status waar de installatie is geïnstalleerd en in bedrijf is, volledig met productie-uitrusting, maar er geen bedieningspersoneel aanwezig is. De „operationele status” is de status waarbij de installatie in de gedefinieerde bedrijfsmodus in bedrijf is met het opgegeven aantal personeelsleden werkzaam.

De „operationele status” en „ruststatus” dienen te worden omschreven voor elke schone ruimte of reeks schone ruimten.

Voor de fabricage van steriele geneesmiddelen kunnen 4 klassen worden onderscheiden.

**Klasse A:** De lokale zone voor handelingen met een hoog risico, zoals bijv. de afvulzone, stopper bowls, open ampullen en flacons, het maken van aseptische verbindingen. Werkplekken met een laminaire luchtstroom dienen normaal gesproken de omstandigheden te garanderen die nodig zijn voor dit type van handelingen. Systemen voor laminaire luchtstroming dienen te zorgen voor een homogene luchtsnelheid tussen 0,36-0,54 m/s (richtwaarde) op de werkplek in niet gesloten systemen. Het behoud van laminariteit dient te worden aangetoond en gevalideerd.

In gesloten isolatoren en kasten met handschoenen (glove boxes) mag een één-richting luchtstroom en lagere snelheden worden gebruikt.

Klasse B: Voor aseptische bereiding en afvullen is dit de achtergrondomgeving voor de klasse A-zone.

Klasse C en D: schone ruimten voor het uitvoeren van minder kritische stappen bij de fabricage van steriele producten.

### **Classificatie van schone ruimten en apparaten met schone lucht**

4. Schone ruimten en apparaten met schone lucht dienen te worden geclassificeerd overeenkomstig EN ISO 14644.1. De classificatie dient duidelijk te worden onderscheiden van de omgevingsmonitoring van het operationele proces. De maximaal toegestane deeltjesconcentratie in de lucht voor elke klasse wordt in onderstaande tabel aangegeven.

|               | <b>Maximaal toegestaan aantal deeltjes per m<sup>3</sup> gelijk aan of groter dan de vermelde grootte</b> |               |                            |                   |
|---------------|---|---------------|----------------------------|-------------------|
|               | <b>Ruststatus</b>   |               | <b>Operationele status</b> |                   |
| <b>Klasse</b> | <b>0,5 µm</b>   | <b>5,0 µm</b> | <b>0,5 µm</b>              | <b>5,0 µm</b>     |
| A             | 3 520   | 20            | 3 520                      | 20                |
| B             | 3 520   | 29            | 352 000                    | 2 900             |
| C             | 352 000   | 2 900         | 3 520 000                  | 29 000            |
| D             | 3 520 000   | 29 000        | Niet gedefinieerd          | Niet gedefinieerd |

5. Met het oog op de classificatie in een klasse A zone, dient per bemonsteringslocatie een monstervolume van ten minste 1 m<sup>3</sup> te worden genomen. Voor klasse A komt de classificatie voor deeltjes in de lucht overeen met een classificatie ISO 4.8 voor deeltjes ≥5,0 µm. Voor klasse B (in ruststatus), is de classificatie voor deeltjes in de lucht ISO 5, voor beide in acht genomen deeltjesgroottes uit de tabel. Voor klasse C (in rust- en operationele status), is de classificatie van deeltjes in de lucht respectievelijk ISO 7 en ISO 8. Voor klasse D (in ruststatus) is de classificatie voor deeltjes in de lucht ISO 8. Met het oog op classificatiedoeleinden definieert de EN/ISO 14644-1 methodologie, zowel het minimumaantal bemonsteringslocaties als de steekproefgrootte, gebaseerd op de voor de klasse toelaatbare concentratie voor de grootste deeltjesgrootte die in aanmerking wordt genomen en de methode voor de evaluatie van de verzamelde gegevens.

6. Voor classificatiedoeleinden dienen draagbare deeltjestellers met korte bemonsteringstube te worden gebruikt, omdat deeltjes ≥5,0 µm in systemen voor bemonstering op afstand, relatief meer neerslaan. Er dienen isokinetische bemonsteringssondes te worden gebruikt onder éénrichting-luchtstromingsystemen.

7. De classificatie van de „operationele status” kan worden aangetoond tijdens routine werkzaamheden, gesimuleerde werkzaamheden of tijdens het afvullen van media, aangezien hiervoor een simulatie van de meest ongunstige situaties (worst case) wordt vereist. EN ISO 14644-2 verschaft informatie over beproeving om aan te tonen dat voortdurend wordt voldaan aan de gedefinieerde reinheidsklassen.

### **Monitoring van schone ruimten en apparaten met schone lucht**

8. Schone ruimten en apparaten met schone lucht dienen routinematig in operationele status te worden gecontroleerd, waarbij de bemonsteringslocaties dienen te worden gebaseerd op een gedocumenteerde risicoanalyse en de resultaten die zijn verkregen tijdens de classificatie van de schone ruimten en apparaten met schone lucht

9. Voor zones van klasse A dient deeltjesmonitoring te worden uitgevoerd gedurende de volledige duur van kritische verwerkingsfasen, met inbegrip van de montage van de uitrusting, tenzij blijkt dat verontreinigingen tijdens het proces de deeltjesteller zouden beschadigen of een risico zouden vormen, bijv. levende organismen en stralingsgevaar. In dergelijke gevallen dient de monitoring tijdens de routinematige montage van de uitrusting uitgevoerd te worden vóór blootstelling aan de risico's. Er dient ook monitoring uitgevoerd te worden tijdens simulaties van werkzaamheden. De klasse A-zone dient met een zodanige regelmaat en met een passende hoeveelheid monster te worden gemonitord opdat alle interventies, tijdelijke incidenten en eventuele gebreken van het systeem worden opgemerkt en alarmsystemen worden geactiveerd als de alarmgrenswaarden worden overschreden. Aanvaard wordt dat het niet altijd mogelijk is om lage niveaus van deeltjes  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  aan te tonen bij het afvulpunt, omdat er tijdens het afvullen deeltjes of druppels van het product zelf ontstaan.

10. Het wordt aanbevolen om een soortgelijk systeem te gebruiken voor zones van klasse B, hoewel de bemonsteringsfrequentie kan worden verlaagd. Het niveau van monitoring voor de deeltjes dient te worden bepaald in functie van de doelmatigheid van de afscheiding tussen de aangrenzende zones van klasse A en B. De klasse B-zone dient met een passende regelmaat en geschikte monsteromvang gemonitord te worden opdat veranderingen in de verontreinigingsniveaus en eventuele gebreken aan het systeem worden opgemerkt en alarmsystemen worden geactiveerd als de alarmgrenswaarden worden overschreden.

11. Monitoringsystemen voor deeltjes in de lucht kunnen bestaan uit onafhankelijke deeltjestellers, een netwerk van sequentieel toegankelijke bemonsteringspunten die via een verdeelstuk verbonden zijn met één enkele deeltjesteller, of een combinatie van de twee. Het gekozen systeem dient gepast te zijn voor de in aanmerking genomen deeltjesgrootte. Wanneer gebruik wordt gemaakt van systemen voor bemonstering op afstand, dient er rekening te worden gehouden met de lengte en de diameter van de buisjes met betrekking tot het risico op verlies van deeltjes in de buisjes. Bij de keuze van het monitoringsysteem dient rekening gehouden te worden met de risico's van de bij de fabricagehandelingen gebruikte stoffen, bijv. met levende organismen of radiofarmaceutica.

12. De omvang van de monsters die worden genomen voor monitoringdoeleinden met behulp van geautomatiseerde systemen, zal gewoonlijk afhankelijk zijn van de bemonsteringssnelheid van het gebruikte systeem. Het monstervolume hoeft niet hetzelfde te zijn als het volume dat wordt gebruikt voor de classificatie van de schone ruimten en apparaten met schone lucht.

13. In klasse A en B zones speelt monitoring van de  $\geq 5,0 \mu\text{m}$ -deeltjesconcentratie een bijzondere rol omdat het een belangrijk diagnostisch hulpmiddel is voor vroegtijdige detectie van storingen. Occasionele detectie van deeltjes van  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  kan worden toegeschreven aan valse tellingen vanwege elektronische ruis, verstrooiing van licht, toeval enz. Het opeenvolgend of regelmatig tellen van lage hoeveelheden is hoe dan ook een aanduiding van een mogelijke contaminatie en dient onderzocht te worden. Dergelijke incidenten kunnen duiden op een vroegtijdig falen van het HVAC-systeem, een storing in de vulapparatuur of kunnen ook duiden op slechte praktijken tijdens de machine-instelling en routinehandelingen.

14. De grenswaarden voor deeltjes in de tabel voor de „ruststatus” dienen bereikt te worden na een korte „spoeltijd” (“clean up period”) van 15-20 minuten (richtwaarde) na voltooiing van de werkzaamheden in onbemande toestand.

15. Monitoring van de zones van klasse C en D dient te gebeuren in overeenstemming met de beginselen van kwaliteitsrisicobeheer. De vereisten en waarschuwings-/actielimieten zullen afhangen van de aard van de uitgevoerde handelingen, maar de aanbevolen „spoeltijden” dienen te worden gerespecteerd.

16. Andere parameters zoals temperatuur en relatieve vochtigheid zijn afhankelijk van het product en de aard van de uitgevoerde handelingen. Deze parameters mogen niet interfereren met de gedefinieerde reinheidsnorm.

17. In onderstaande tabel zijn voorbeelden gegeven van handelingen die in de verschillende klassen dienen uitgevoerd te worden (zie ook de paragrafen 28 tot 35):

| <b>Klasse</b> | <b>Voorbeelden van handelingen voor in de uiteindelijke container gesteriliseerde producten. (zie paragrafen 28-30)</b> |
|---------------|---|
| A             | Het afvullen van producten, als de handeling ongewone risico's met zich meebrengt                                       |
| C             | Bereiding van oplossingen, als de handeling ongewone risico's met zich meebrengt<br>Het afvullen van producten          |
| D             | Bereiding van oplossingen en componenten voor het hierop volgende afvullen  |

| <b>Klasse</b> | <b>Voorbeelden van handelingen voor aseptische bereidingen. (zie paragrafen 31-35)</b> |
|---------------|--|
| A             | Aseptisch bereiden en afvullen.  |
| C             | Bereiden van oplossingen die dienen te worden gefilterd.                               |
| D             | Behandelen van onderdelen na reiniging.  |

18. Aseptische handelingen dienen regelmatig te worden gemonitord door gebruik te maken van methoden zoals sedimentplaatjes (settle plates), volumetrische lucht- en oppervlaktebemonstering (bijv. swabs en contactplaatjes). Bemonsteringsmethoden die tijdens de operationele status worden gebruikt, mogen niet interfereren met de bescherming van de zone. De resultaten van de monitoring dienen in aanmerking genomen te worden bij het beoordelen van de partijdocumentatie voor de vrijgave van het eindproduct. Oppervlakten en personeel dienen na kritische handelingen gemonitord te worden. Er is ook bijkomende microbiologische monitoring nodig die buiten de productie valt, bijvoorbeeld na validatie van systemen, reiniging en ontsmetting.

19. Aanbevolen grenswaarden voor microbiologische monitoring van schone ruimten tijdens het gebruik:

| <b>or microbiële contaminatie (a)</b> |  |   |
|---------------------------------------|--|---|
| n<br>m)                               | contactplaten<br>(diameter 55 mm)<br>kve/plaat | handschoenafdruk<br>(5 vingers)<br>kve/handschoen |
|                                       | < 1  | < 1   |
|                                       | 5  | 5   |
|                                       | 25   | -   |
|                                       | 50   | -   |

Noot

(a) Dit zijn gemiddelde waarden.

(b) Afzonderlijke sedimentplaten mogen minder dan 4 uur worden blootgesteld.

20. Er dienen passende waarschuwings- en actielimieten vastgelegd te worden voor de resultaten van deeltjes- en microbiologische monitoring. Als deze grenswaarden worden overschreden, dienen de procedures corrigerende maatregelen op te leggen.

## **Isolatortechnologie**

21. Het gebruik van isolatortechnologie om menselijke tussenkomsten in verwerkingsruimten tot een minimum te beperken, kan het risico tot microbiologische contaminatie door contact met de omgeving bij aseptische gefabriceerde producten gevoelig verminderen. Isolatoren en overbrengingsinrichtingen (transfersystemen) kunnen zeer verschillende ontwerpen hebben. Isolatoren en de achtergrondomgeving dienen zodanig te zijn ontworpen dat de vereiste luchtkwaliteit voor de betreffende zones kan worden gerealiseerd. Isolatoren zijn opgebouwd uit verschillende materialen die min of meer vatbaar zijn voor gaatjes en lekken. Transfer systemen kunnen variëren van modellen met één enkele deur tot modellen met een dubbele deur, alsook volledig gesloten systemen met geïntegreerde sterilisatiemechanismen.

22. De overdracht van materialen naar binnen en terug uit het apparaat is een van de grootste potentiële bronnen van contaminatie. In het algemeen vinden de manipulaties met een hoog risico plaats binnenin de isolator, hoewel wordt aanvaard dat in de werkzone van deze apparaten mogelijks geen laminaire luchtstroming aanwezig is.

23. De vereiste luchtclassificatie voor de achtergrondomgeving is afhankelijk van het ontwerp en het gebruik van de isolator. Dit dient gecontroleerd te worden en bij aseptische fabricage ten minste aan een klasse D te voldoen.

24. Isolatoren dienen pas na een passende validatie in gebruik te worden genomen. Bij de validatie dient rekening gehouden te worden met alle kritische factoren van de isolatortechnologie, meer bepaald de kwaliteit van de lucht binnenin de isolator en daarbuiten (achtergrond), ontsmetting van de isolator, het transferproces en de integriteit van de isolator.

25. Er dient een routinematige controle uitgevoerd te worden en dient regelmatige lektesten van de isolator en het handschoenen-/mouwensysteem te omvatten.

## **Opblaas/vul/verzegel technologie („Blow/fill/seal“)**

26. „Blow/fill/seal“-eenheden zijn speciaal gebouwde machines waarin, in een doorlopende handeling, containers worden gevormd vertrekkende vanuit een thermoplastisch granulaat, dan afgevuld en vervolgens afgedicht, alles in één geautomatiseerde machine. „Blow/fill/seal“-apparatuur voor aseptische productie die is voorzien van een doeltreffende „luchtdouche“ van klasse A mag worden geïnstalleerd in een omgeving van ten minste klasse C, op voorwaarde dat kleding voorzien voor klasse A/B wordt gebruikt. Het lokaal dient in ruststatus te voldoen aan de microbiologische en deeltjeslimieten en in operationele status enkel aan de microbiologische limieten. „Blow/fill/seal“-apparatuur die wordt gebruikt voor de fabricage van producten die in de uiteindelijke container worden gesteriliseerd, dient in een omgeving van ten minste klasse D geïnstalleerd te zijn.

27. Omwille van deze speciale technologie dient meer bepaald bijzondere aandacht te worden geschonken aan tenminste volgende punten:

- ontwerp en kwalificatie van de apparatuur
- validatie en reproduceerbaarheid van de reiniging ter plaatse (cleaning-in-place) en sterilisatie ter plaatse (sterilisation-in-place)
- De achtergrondomgeving van de schone ruimte waarin de apparatuur zich bevindt
- personeelsopleiding en kleding
- interventies in de kritische zone van de apparatuur, met inbegrip van aseptische montage voorafgaand aan het begin van het afvullen.

## **In de uiteindelijke container gesteriliseerde producten**

28. De bereiding van de componenten en de meeste producten dient plaats te vinden in een

omgeving van ten minste klasse D, met het oog op het bereiken van een laag risico op microbiële- en deeltjescontaminatie, en die geschikt is voor filtratie en sterilisatie. Wanneer het product een hoog of ongebruikelijk risico op microbiële contaminatie loopt (bijvoorbeeld omdat het product actief microbiële groei ondersteunt of voor een langere periode vóór de sterilisatie dient te worden bewaard of slechts voor een gedeelte van zijn fabricage beroep doet op recipiënten/vaten met een gesloten systeem), dient de bereiding te worden uitgevoerd in een omgeving van klasse C.

29. Het afvullen van in de uiteindelijke container gesteriliseerde producten dient in een omgeving van ten minste klasse C te worden uitgevoerd.

30. Wanneer het product een bijzonder/ongebruikelijk risico op contaminatie door de omgeving loopt, bijvoorbeeld omdat het vullen traag verloopt of het recipiënten met brede opening betreft of noodzakelijkerwijs meer dan een paar seconden vóór het afdichten aan de omgeving worden blootgesteld, dient het afvullen te geschieden in een zone van klasse A met een achtergrond van ten minste klasse C. Het bereiden en afvullen van zalven, crèmes, suspensies en emulsies dient in het algemeen uitgevoerd te worden in een omgeving van klasse C vóór de eindsterilisatie.

### **Aseptische bereiding**

31. De componenten dienen na het wassen in een omgeving van ten minste klasse D behandeld te worden. De behandeling van steriele grondstoffen en componenten dienen plaats te vinden in een omgeving van klasse A met een achtergrond van klasse B, tenzij ze later in het proces worden gesteriliseerd of gefilterd door middel van een filter dat micro-organismen tegen houdt.

32. De bereiding van oplossingen die tijdens het proces steriel dienen te worden gefilterd, dient plaats te vinden in een omgeving van klasse C; wanneer niet wordt gefilterd, dient de voorbereiding van materiaal en producten plaats te vinden in een omgeving van klasse A met een achtergrond van klasse B.

33. De behandeling en afvullen van aseptisch bereide producten dient te gebeuren in een omgeving van klasse A met een achtergrond van klasse B.

34. Het overbrengen, vóór beëindigen van het afsluitproces met dop, van gedeeltelijk gesloten containers, zoals diegenen die worden gebruikt bij vriesdrogen, dient te gebeuren in een omgeving van klasse A met een klasse B achtergrond of in verzegelde transferbakken in een lokaal van klasse B.

35. Het bereiden en afvullen van steriele zalven, crèmes, suspensies en emulsies dient uitgevoerd te worden in een omgeving van klasse A met een achtergrond van klasse B, wanneer het product wordt blootgesteld aan de omgeving en later niet wordt gefilterd.

### **Personeel**

36. Slechts het minimale vereiste personeel dient in schone ruimten aanwezig te zijn; dit is van bijzonder belang bij aseptische verwerking. Inspecties en controles dienen zo veel mogelijk van buiten de schone ruimten uitgevoerd te worden.

37. Al het personeel (met inbegrip van personeel dat zich bezighoudt met reiniging en onderhoud) dat in dergelijke ruimten werkt, dient regelmatig opgeleid te worden in disciplines die relevant zijn voor de juiste fabricage van steriele producten. Deze opleiding dient ook verwijzingen naar hygiëne en de grondslagen van de microbiologie te omvatten. Wanneer de toegang van extern personeel dat geen dergelijk opleiding heeft gekregen noodzakelijk is (bijv.

bouw- of onderhoudsbedrijven), dient bijzondere aandacht aan het toezicht op deze personen en hun instructies te worden besteed.

38. Personeel dat betrokken is geweest bij de verwerking van dierlijk weefselmateriaal of het kweken van micro-organismen anders dan welke in het lopende fabricageproces worden gebruikt, dient geen ruimten voor steriele producten te betreden, tenzij strikte en duidelijk omschreven toegangsprocedures worden gevolgd.

39. Hoge normen op het gebied van persoonlijke hygiëne en reinheid zijn van essentieel belang. Het personeel dat betrokken is bij de fabricage van steriele preparaten dient te zijn geïnstrueerd om elke aandoening, die het vrijkomen van abnormale aantallen of soorten contaminaties met zich mee zou kunnen brengen, te melden; periodieke gezondheidscontroles om dergelijke omstandigheden op te sporen zijn wenselijk. Het beslissen over maatregelen met betrekking tot personeel dat overmatig microbiologische risico's kan veroorzaken berust bij een daartoe aangewezen bekwaam persoon.

40. Polshorloges, make-up en sieraden dienen niet gedragen te worden in schone ruimten.

41. Het wisselen en wassen van kledij dient te worden uitgevoerd volgens een schriftelijke procedure die er op gericht is om contaminatie van de in schone ruimten gedragen kledij tot een minimum te beperken of het doorgeven van contaminanten aan schone ruimten tot een minimum te beperken.

42. De kleding en de kwaliteit ervan dienen geschikt te zijn voor het proces en de klasse van de werkzones. Ze dient zodanig te worden gedragen dat het product tegen contaminatie wordt beschermd.

43. De beschrijving van de voor elke klasse vereiste kledij wordt hieronder gegeven:

- Klasse D: Haar en, in voorkomend geval, baard dienen te worden bedekt. Er dient algemeen beschermende kledij en geschikte schoenen of overschoenen te worden gedragen. Passende maatregelen dienen getroffen te worden om contaminatie van buiten de schone ruimte te vermijden.
- Klasse C: Haar en, in voorkomend geval, baard en snor dienen te worden bedekt. Er dient een één- of tweedelig aan de polsen ingenomen broekpak met een hoge hals, alsmede geschikte schoenen of overschoenen te worden gedragen. De stof dient vrijwel geen vezels of deeltjes af te geven.
- Klasse A/B: Een hoofdbedekking dient het haar en, waar van toepassing, baard en snor volledig te omsluiten, en dient bij de hals van het pak te worden ingestopt; er dient een gezichtsmasker te worden gedragen om het afgeven van druppels te voorkomen. Er dienen geschikte, gesteriliseerde, ongepoederde, rubberen of plastic handschoenen en gesteriliseerd of ontsmet schoeisel te worden gedragen. De uiteinden van de broekspijpen dienen in het schoeisel en de manchetten van kledingstukken dienen in de handschoenen te worden gestopt. De beschermende kleding mag vrijwel geen vezels of deeltjes afgeven, en dient door het lichaam afgegeven deeltjes tegen te houden.

44. Kleding voor buitenshuis dient niet meegenomen te worden in kleedruimten die leiden tot ruimten van klasse B en C. Voor elke werknemer in een ruimte van klasse A/B dient voor elke werkperiode schone, steriele (gesteriliseerde of adequaat ontsmette) beschermende kleding te zijn voorzien. Handschoenen dienen tijdens de werkzaamheden regelmatig worden gedesinfecteerd. Maskers en handschoenen dienen ten minste bij elke werkperiode te worden

gewisseld.

45. In schone ruimten gedragen kleding dient zodanig te worden gereinigd en behandeld dat deze geen bijkomende contaminanten aantrekt die later kunnen worden afgegeven. Deze handelingen dienen te worden gedaan volgens schriftelijke procedures. Afzonderlijke voorzieningen voor het wassen van dergelijke kleding is gewenst. Onjuiste behandelingen van kleding kan de vezels beschadigen en het risico op het afgeven van deeltjes vergroten.

## **Gebouwen**

46. In schone ruimten dienen alle onbedekte oppervlakken glad, ondoorlaatbaar en ononderbroken te zijn om het risico van afgifte of het ophopen van deeltjes of micro-organismen tot een minimum te beperken en regelmatig gebruik van schoonmaakmiddelen en indien nodig, desinfectiemiddelen mogelijk te maken.

47. Teneinde ophoping van stof te verminderen en schoonmaken te vergemakkelijken, dienen er geen onreinigbare uitsparingen te zijn en de hoeveelheid uitstekende richels, planken, kasten en apparatuur dient minimaal te zijn. De deuren dienen zodanig te zijn ontworpen dat onmogelijk te reinigen uitsparingen worden vermeden; schuifdeuren zijn om deze reden ongewenst.

48. Valse plafonds dienen te worden afgedicht om verontreiniging vanuit de ruimte erboven te voorkomen.

49. Buizen en leidingen alsook andere voorzieningen dienen zodanig te worden geïnstalleerd dat er geen moeilijk te reinigen uitsparingen, openingen en oppervlakken ontstaan.

50. In klasse A/B ruimten die voor aseptische productie worden gebruikt, dienen gootstenen en afvoeren te worden verboden. In andere ruimten dient een luchtslot te worden aangebracht tussen de machine of gootsteen en de afvoer. Vloerafvoeren in schone ruimten van een lagere klasse dienen te zijn voorzien van sifons of terugslagklep om terugstroming te beletten.

51. Kleedlokalen dienen als luchtsluizen te zijn ontworpen en zodanig te worden gebruikt dat zij een fysieke scheiding vormen tussen de verschillende fasen van het omkleden en aldus de microbiële en deeltjescontaminatie van beschermende kleding zoveel mogelijk beperken. Zij dienen afdoende te worden doorblazen met gefilterde lucht. Het laatste gedeelte van het kleedlokaal dient, in ruststatus, van de zelfde klasse te zijn als de ruimte waarnaar ze leidt. Toepassing van aparte kleedlokalen voor het binnentreden en verlaten van schone ruimten is in sommige gevallen gewenst. In het algemeen dienen de voorzieningen voor het wassen van de handen alleen in het eerste deel van de kleedruimten aanwezig te zijn.

52. De deuren van luchtsluisdeuren dienen niet tegelijkertijd te worden geopend. Om het gelijktijdig openen van meer dan één deur te voorkomen, dient een gekoppeld vergrendelingssysteem of een zichtbaar en/of hoorbaar waarschuwingssysteem te worden toegepast.

53. Toegevoerde gefilterde lucht dient onder alle werkomstandigheden voor een positieve druk te zorgen ten opzichte van de omringende ruimten van een lagere klasse en dient de desbetreffende ruimte afdoende te doorspoelen. Voor aangrenzende lokalen van verschillende klassen dient er een drukverschil van 10-15 pascal te zijn (richtwaarden). Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de bescherming van de zone met het grootste risico, d.w.z. de directe omgeving waaraan een product en gereinigde componenten die in contact komen met het product, zijn blootgesteld. De diverse aanbevelingen met betrekking tot luchttoevoer en drukverschillen dient men zo nodig te wijzigen wanneer het noodzakelijk is dat bepaalde



materialen zich niet mogen verspreiden, zoals pathogene, zeer toxische, radioactieve of levende virale of bacteriële stoffen of producten. Voor bepaalde werkzaamheden kunnen decontaminatie van voorzieningen en behandeling van uit een schone ruimte afkomstige lucht noodzakelijk zijn.

54. Er dient aangetoond te worden dat de luchtstromingspatronen geen gevaar op contaminatie opleveren, bijv. er dient op te worden gelet dat luchtstromen geen deeltjes afkomstig van een persoon, handeling of machine, naar een zone met een hoger productrisico verspreiden.

55. Er dient een waarschuwingssysteem aanwezig te zijn om storingen in de luchttoevoer aan te geven. Tussen de ruimten waar dit van belang is dient een drukverschilmeter te zijn gemonteerd. Deze drukverschillen dienen regelmatig te worden opgenomen of anders te worden gedocumenteerd.

## **Apparatuur**

56. Een transportband dient niet door een afscheiding te lopen tussen een ruimte van klasse A of klasse B en een zone met een lagere klasse van luchtzuiverheid, tenzij de band zelf voortdurend wordt gesteriliseerd (bijv. in een sterilisatietunnel).

57. Voor zover mogelijk dienen apparatuur, uitrusting en technische uitrusting zo ontworpen te zijn en geïnstalleerd dat werkzaamheden, onderhoud en reparaties buiten de schone ruimte kunnen worden uitgevoerd. Indien sterilisatie vereist is dient dit, waar mogelijk, na volledige hermontage uitgevoerd te worden.

58. Wanneer onderhoud van de apparatuur binnen de schone ruimte heeft plaats gevonden, dient de ruimte te worden schoongemaakt, en waar nodig te worden gedesinfecteerd en/of gesteriliseerd alvorens opnieuw met de werkzaamheden wordt begonnen, en de vereiste normen voor zuiverheid en/of asepsis tijdens de werkzaamheden niet in acht zijn genomen.

59. Waterbehandelingsinstallaties en -distributiesystemen dienen zodanig te worden ontworpen, geconstrueerd en te worden onderhouden, dat een betrouwbare waterproductie van een geschikte kwaliteit verzekerd is. Het gebruik dient de maximumcapaciteit niet te overschrijden. Water voor inspuitsbare oplossingen dient zodanig te worden geproduceerd, opgeslagen en gedistribueerd dat microbiële groei wordt voorkomen, bijv. door constante circulatie bij een temperatuur boven 70°C.

60. Alle apparatuur, met inbegrip van sterilisatoren, luchtbehandelings- en filtratiesystemen, ontluichtings- en gasfilters, waterbehandelingssystemen, waterproductie-, opslag- en distributiesystemen dienen volgens een vastgelegd schema te worden onderhouden en gevalideerd; het opnieuw in gebruik nemen dient te worden goedgekeurd.

## **Ontsmetting**

61. De ontsmetting van de clean rooms is van bijzonder belang. Ze dienen grondig gereinigd te worden volgens een schriftelijk vastgelegd programma. Wanneer desinfectantia worden gebruikt, dient meer dan één soort te worden gebruikt. Er dient regelmatig gemonitord te worden om de ontwikkeling van resistente stammen op te sporen.

62. Desinfectantia en detergentia dienen te worden gecontroleerd op microbiële contaminatie; verdunningen dienen in vooraf schoongemaakte recipiënten te worden bewaard en dienen, tenzij gesteriliseerd, slechts gedurende bepaalde perioden te worden bewaard. Desinfectantia en detergentia die in van klasse A en B ruimten worden gebruikt, dienen vóór gebruik steriel

te zijn.

63. Begassen van schone ruimten kan nuttig zijn ter vermindering van microbiologische verontreiniging op onbereikbare plaatsen.

## **Verwerking**

64. Tijdens alle verwerkingsfasen, inclusief de fasen vóór het steriliseren, dienen voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om contaminatie tot een minimum te beperken.

65. Bereidingen van microbiologische oorsprong dienen niet te worden gemaakt of gevuld in voor het bereiden van andere geneesmiddelen gebruikte ruimten; vaccins van dode organismen of bacterie-extracten mogen echter na inactiveren in dezelfde ruimten als andere steriele geneesmiddelen worden afgevuld.

66. De validatie van aseptische fabricageprocessen dient een processimulatie met behulp van een voedingsbodem (vullen met media) te omvatten. De keuze van de voedingsbodem dient gemaakt te worden op basis van de doseringsvorm van het product en de selectiviteit, helderheid, concentratie en geschiktheid voor sterilisatie van de voedingsbodem.

67. De processimulatietest dient het routinematige aseptische fabricageproces zo nauwkeurig mogelijk na te bootsen en alle kritische daaropvolgende fabricagestappen te omvatten. Daarbij dient ook rekening gehouden te worden met verschillende interventies waarvan bekend is dat ze tijdens de normale productie plaatsvinden, alsook met worstcase-scenario's.

68. Processimulatietests dienen als initiële validatie te worden uitgevoerd met drie opeenvolgende geslaagde simulatietests per shift en regelmatig herhaald te worden op vastgestelde intervallen en na elke significante wijziging aan het HVAC-systeem, apparatuur, het proces en het aantal shifts. Normaal gesproken dienen processimulatietests tweemaal per jaar per shift en per proces te worden herhaald.

69. Het aantal containers dat wordt gebruikt voor het vullen van media dient voldoende groot te zijn om een geldige evaluatie mogelijk te maken. Voor kleine partijen dient het aantal recipiënten voor het vullen met media ten minste gelijk te zijn aan de grootte van de productpartij. Het streefdoel dient nulgroei te zijn en het volgende dient van toepassing te zijn:

- Bij het vullen van minder dan 5 000 eenheden mogen geen gecontamineerde eenheden worden gedetecteerd.
- Bij het vullen van 5 000 tot 10 000 eenheden:
  - a) Eén (1) gecontamineerde eenheid dient te resulteren in een onderzoek, met inbegrip van een overweging voor een herhaling van de media fill;
  - b) Twee (2) gecontamineerde eenheden wordt beschouwd als reden voor hervalideren, na onderzoek.
- Bij het vullen van meer dan 10 000 eenheden:
  - a) Eén (1) gecontamineerde eenheid dient te resulteren in een onderzoek;
  - b) Twee (2) gecontamineerde eenheden worden beschouwd als reden voor het hervalideren na onderzoek.

70. Voor elke runomvang kunnen sporadische gevallen van microbiële contaminatie duiden op een gering niveau van contaminatie, dat dient te worden onderzocht. Het onderzoek gevoerd naar aanleiding van zware niet-conformiteiten dient de mogelijke impact te omvatten (risicoanalyse) op de steriliteitsgarantie op de partijen die zijn gefabriceerd sinds de laatste geslaagde vulling met media.

71. Er dient voor te worden gezorgd dat eventuele validaties geen risico opleveren voor de processen.
72. Waterbronnen, waterbehandelingsapparatuur en behandeld water dienen regelmatig te worden gecontroleerd op chemische en biologische contaminatie en, waarvan toepassing, op endotoxinen. De resultaten van de monitoring en de genomen maatregelen dienen te worden geregistreerd en bewaard.
73. Werkzaamheden in schone ruimten en in het bijzonder wanneer daar aseptische handelingen aan de gang zijn, dienen tot een minimum te worden beperkt en de bewegingen van personeel dienen gecontroleerd en methodisch te zijn teneinde een te hoge afgifte van deeltjes en organismen ten gevolge van te krachtig uitgevoerde bewegingen te voorkomen. De omgevingstemperatuur en vochtigheid dienen vanwege de aard van de gedragen kleding niet onaangenaam hoog te zijn.
74. De microbiologische contaminatie van grondstoffen dient zo gering mogelijk te zijn. De specificaties dienen voorschriften voor de microbiologische kwaliteit te omvatten wanneer de noodzaak hiervoor door controle is aangetoond.
75. Containers en materialen die vezels kunnen afgeven, dienen in schone ruimten tot een minimum te worden beperkt.
76. Waar nodig dienen maatregelen genomen te worden om de deeltjescontaminatie van eindproducten tot een minimum te beperken.
77. Componenten, containers en apparatuur dienen na het laatste schoonmaakproces zodanig te worden behandeld dat ze niet opnieuw worden gecontamineerd.
78. De tijdsduur tussen het wassen en drogen en het steriliseren van componenten, containers en apparatuur, alsmede tussen het steriliseren en het gebruik ervan dient zo kort mogelijk te zijn en gebonden aan een voor de opslagomstandigheden passende tijdslimiet.
79. De tijd tussen het begin van de bereiding van een oplossing en het steriliseren of filtratie ervan door een filter dat micro-organismen tegenhoudt, dient tot een minimum beperkt te worden. Voor elk product dient een vaste maximaal toelaatbare periode te worden vastgesteld, rekening houdend met de samenstelling ervan en de voorgeschreven wijze van opslag.
80. De microbiologische belasting (bioburden) dient vóór het steriliseren te worden gecontroleerd. Voor de microbiële contaminatie vóór de sterilisatie dient een grens te worden gesteld, die verband houdt met de efficiëntie van de te gebruiken methode. Voor zowel aseptisch gevulde als in de uiteindelijke container gesteriliseerde producten dient op elke partij een onderzoek op microbiologische belasting te worden uitgevoerd. Wanneer sterilisatieparameters worden ingesteld die de aanbevolen sterilisatiewaarden overschrijden ("Overkill"), kan de microbiologische belasting voor in de uiteindelijke container gesteriliseerde producten op een vooraf vastgestelde en gerechtvaardigde regelmaat gemonitord worden. Voor systemen met parametrische vrijgave dient het onderzoek op de microbiologische belasting op elke partij te worden uitgevoerd en als een in-proces onderzoek te worden beschouwd. Waar van toepassing, dient het endotoxinegehalte te worden gecontroleerd. Alle oplossingen en in het bijzonder infusievloeistoffen met een groot volume, dienen met een filter die micro-organismen vasthoudt te worden gefilterd, indien mogelijk vlak vóór het afvullen.
81. Componenten, containers, apparatuur en elk ander artikel dat nodig is in een schone ruimte waar aseptische werkzaamheden plaatsvinden, dienen te worden gesteriliseerd en in de ruimte

te worden gebracht via sterilisatoren die langs twee zijden openen en die in de wand zijn aangebracht, of door middel van een procedure die hetzelfde resultaat oplevert wat het buitensluiten van contaminatie betreft. Niet-brandbare gassen dienen tevens te worden door gefilterd doorheen filters die micro-organismen tegenhouden.

82. De doeltreffendheid van elke nieuwe procedure dient te worden gevalideerd en de validatie daarna met regelmatige intervallen te worden geverifieerd, gebaseerd op eerdere resultaten of wanneer aanzienlijke wijzigingen in het proces of aan de apparatuur zijn aangebracht.

## **Sterilisatie**

83. Alle sterilisatieprocessen dienen te worden gevalideerd. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan gevallen waarin de toegepaste sterilisatiemethode niet in de vigerende uitgave van de Europese Farmacopee is beschreven, of wanneer deze methode wordt toegepast voor een product dat niet een eenvoudige waterige of olieachtige oplossing is. Waar mogelijk dient hittesterilisatie te worden gekozen. In elk geval dient het sterilisatieproces in overeenstemming zijn met de fabricagevergunning en de vergunning voor het in de handel brengen.

84. Voordat een sterilisatieproces wordt toegepast, dient de geschiktheid ervan voor het product en de doeltreffendheid met betrekking tot het bereiken van de gewenste sterilisatieomstandigheden op alle plaatsen van elke soort te verwerken lading te worden aangetoond door middel van fysische metingen en waar nodig, met behulp van biologische indicatoren. De geschiktheid van het proces dient met regelmatige intervallen en ten minste eenmaal per jaar te worden geverifieerd, en telkens wanneer belangrijke wijzigingen in de apparatuur zijn aangebracht. De resultaten dienen te worden vastgelegd.

85. Voor een doeltreffende sterilisatie dient het gehele materiaal te worden onderworpen aan de vereiste behandeling en het proces dient zodanig te zijn ontworpen dat dit verzekerd is.

86. Voor elk sterilisatieproces dienen gevalideerde beladingspatronen te worden vastgesteld.

87. Biologische indicatoren dienen slechts te worden beschouwd als een aanvullende methode voor controle van de sterilisatie. Ze dienen opgeslagen en gebruikt te worden volgens de aanwijzingen van de fabrikant, en hun kwaliteit dient te worden gecontroleerd via positieve controles. Indien biologische indicatoren worden gebruikt, dienen strikte voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om overdragen van microbiologische contaminatie vanuit deze indicatoren te voorkomen.

88. Er dient een duidelijk onderscheid te zijn tussen producten die niet gesteriliseerd zijn en producten die wel gesteriliseerd zijn. Elke mand, bak of andere transportmiddel voor producten of componenten dient duidelijk te zijn geëtiketteerd met de benaming van het materiaal, het partijnummer en een aanduiding of het materiaal al dan niet is gesteriliseerd. Indicatoren zoals autoclaaftape mogen, waar van toepassing, worden gebruikt om aan te geven of een (deel van een) partij een sterilisatieproces heeft ondergaan, maar zij geven geen betrouwbare aanwijzing of de partij werkelijk steriel is.

89. Voor elke sterilisatiecyclus dienen er sterilisatiegegevens beschikbaar te zijn. Zij dienen te worden goedgekeurd in het kader van de vrijgaveprocedure van partijen.

## **Hittesterilisatie**

90. Elke hittesterilisatie-cyclus dient te worden geregistreerd op een tijd/temperatuurdiagram met een voldoende grote schaalverdeling of met behulp van andere geschikte apparatuur met voldoende nauwkeurigheid en precisie. De positie van de temperatuursondes die voor de

regeling en/of registratie worden gebruikt, dient te zijn bepaald tijdens de validatie en indien van toepassing, ook te zijn gecontroleerd aan de hand van een tweede onafhankelijke temperatuursonde gesitueerd op dezelfde positie.

91. Chemische of biologische indicatoren mogen ook worden gebruikt, maar dienen fysische metingen niet te vervangen.

92. De totale lading dient voldoende tijd te krijgen om de vereiste temperatuur te bereiken voordat met het meting van de sterilisatieduur wordt begonnen. Deze tijdsduur dient voor elke soort te behandelen lading te worden vastgesteld.

93. Na de hoge-temperatuurfase van een hittesterilisatie-cyclus dienen voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om contaminatie van de gesteriliseerde lading tijdens het afkoelen te voorkomen. Elk(e) met het product in aanraking komend(e) koelvloeistof of -gas dient te worden gesteriliseerd, tenzij kan worden aangetoond dat een eventueel lekkende container niet voor gebruik zou worden goedgekeurd.

### **Vochtige hitte**

94. Voor het sturen van het proces dient van zowel temperatuur als druk gebruik te worden gemaakt. Het stuursysteem dient normaliter onafhankelijk te zijn van de controle-instrumenten en opnamegrafieken. Wanneer voor deze toepassingen geautomatiseerde controle- en monitoringsystemen worden gebruikt, dienen deze gevalideerd te worden om ervoor te zorgen dat aan kritische procesvereisten wordt voldaan. Systeem- en cyclusfouten dienen door het systeem geregistreerd te worden en opgemerkt door de operator. De aflezing van de onafhankelijke temperatuurindicator dient tijdens de sterilisatieperiode regelmatig te worden vergeleken met deze van de grafiekrecorder. Voor sterilisatoren die zijn uitgerust met een afvoer onder in de kamer, kan registratie van de temperatuur op deze plaats tijdens de gehele sterilisatieperiode noodzakelijk zijn. Wanneer een vacuümfase deel uitmaakt van de cyclus dient de kamer aan regelmatige lekttests te worden onderworpen.

95. De te steriliseren goederen dienen, met uitzondering van producten die zich in hermetisch gesloten containers bevinden, te worden ingepakt in materiaal dat verwijdering van lucht en het binnendringen van stoom mogelijk maakt, maar her-contaminatie na steriliseren voorkomt. Alle delen van de lading dienen bij de vereiste temperatuur en gedurende de vereiste tijd in contact te blijven met het steriliserend agens.

96. Er dient te worden op toegezien dat de voor sterilisatie gebruikte stoom van geschikte kwaliteit is en geen toevoegingen bevat in hoeveelheden die het product of de apparatuur zou kunnen contamineren.

### **Droge hitte**

97. Bij het toegepaste proces dient luchtcirculatie binnen de kamer plaats te vinden alsmede het handhaven van een overdruk, om toegang van niet-steriele lucht te verhinderen. Alle toegevoerde lucht dient door een HEPA-filter geleid te worden. Indien dit proces ook bedoeld is om pyrogenen te verwijderen, dienen challengetesten met endotoxinen deel uit te maken van de validatie.

### **Stralingssterilisatie**

98. Stralingssterilisatie wordt voornamelijk toegepast voor het steriliseren van hittegevoelige materialen en producten. Veel geneesmiddelen en sommige verpakkingsmaterialen zijn gevoelig voor straling, daarom is deze methode slechts toegestaan indien proefondervindelijk is vastgesteld dat er geen schadelijke effecten zijn voor het product. Ultraviolette bestraling is

gewoonlijk geen aanvaardbare sterilisatiemethode.

99. Gedurende het sterilisatieproces dient de stralingsdosis te worden gemeten. Daartoe dienen dosimeters te worden gebruikt die onafhankelijk zijn van de dosissnelheid en waarmee de dosis die het product werkelijk heeft ontvangen, kwantitatief kan worden gemeten. In de lading dient een voldoende aantal dosimeters te worden ingebracht en wel zo dicht bij elkaar dat er altijd één dosimeter in de bestralingsruimte zit. Indien plastic dosimeters worden gebruikt, dient dit te gebeuren binnen de geldigheidsduur van hun kalibratie. De absorptie van de dosimeters dient binnen korte tijd na blootstelling aan de straling te worden afgelezen.

100. Biologische indicatoren mogen als aanvullende controle worden gebruikt.

101. Valideringsprocedures dienen ervoor te zorgen dat de gevolgen van verschillen in dichtheid van de pakketten in acht worden genomen.

102. De procedures voor het hanteren van materialen dienen verwisseling van bestraalde en niet-bestraalde materialen te voorkomen. Op elke verpakking dient een stralingsgevoelige kleurschijf gebruikt te worden om een onderscheid te maken tussen verpakkingen die al dan niet bestraald werden.

103. De totale stralingsdosis dient binnen een vooraf bepaald tijdsbestek te worden toegediend.

### **Sterilisatie met ethyleenoxide**

104. Deze methode dient alleen gebruikt te worden wanneer er geen andere methode kan worden toegepast. Tijdens de validering van het proces dient te worden aangetoond, dat er geen schadelijke effect op het product is en dat de toegestane omstandigheden en tijd voor het ontgassen zodanig zijn, dat resterend gas en reactieproducten worden verminderd tot de voor de product- of materiaal soort vastgestelde aanvaardbare grenzen.

105. Rechtstreeks contact tussen het gas en micro-organismen is van essentieel belang; voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen om de aanwezigheid van organismen, die gemakkelijk in materiaal zoals kristallen of gedroogd eiwit kunnen worden ingesloten, te voorkomen. De aard van en de hoeveelheid verpakkingsmaterialen kan het proces in belangrijke mate beïnvloeden.

106. Alvorens aan het gas te worden blootgesteld dienen de materialen in evenwicht te worden gebracht met de voor het proces vereiste vochtigheid en temperatuur. De hiervoor benodigde tijd dient te worden afgewogen tegen de hiermee strijdige noodzaak om de tijd vóór sterilisatie zo kort mogelijk te houden.

107. Elke sterilisatiecyclus dient te worden gecontroleerd met behulp van geschikte biologische indicatoren, waarbij gebruik wordt gemaakt van het passende aantal indicatoren dat over de gehele lading wordt verdeeld. De hierdoor verkregen informatie dient deel uit te maken van de partijgegevens.

108. Voor elke sterilisatiecyclus dienen protocollen te worden opgemaakt met de vermelding van de voor de volledige cyclus benodigde tijd, de druk, de temperatuur en vochtigheid van de kamer tijdens het proces, alsmede van de gasconcentratie en de totale hoeveelheid gebruikt gas. De druk en temperatuur dienen gedurende de hele cyclus in een grafiek te worden geregistreerd. De registratie(s)/protocollen dien(t)(en) deel uit te maken van de partijgegevens of chargeprotocol.

109. Na sterilisatie dient de lading op een gecontroleerde wijze te worden opgeslagen in een geventileerde ruimte, zodat restanten van het gas en reactieproducten tot op het vereiste niveau kunnen worden teruggebracht. Dit proces dient te worden gevalideerd.

### **Filtratie van geneesmiddelen die niet in de uiteindelijke container kunnen worden gesteriliseerd**

110. Filtratie alleen wordt niet voldoende geacht wanneer sterilisatie in de uiteindelijke container uitvoerbaar is. Van de thans beschikbare methoden, verdient stoomsterilisatie de voorkeur. Indien het product niet in de uiteindelijke container kan worden gesteriliseerd, dan kunnen oplossingen of vloeistoffen door een steriel filter met een nominale poriëgrootte van 0,22 micron (of kleiner) of met ten minste gelijkwaardige eigenschappen voor het tegenhouden van micro-organismen in een vooraf gesteriliseerde container worden gefilterd. Dergelijke filters kunnen de meeste bacteriën en schimmels, doch niet alle virussen of mycoplasma's verwijderen. Er dient overwogen te worden het filtratieproces aan te vullen met een zekere vorm van hittebehandeling.

111. Gezien de mogelijke extra risico's van de filtratiemethode ten opzichte van andere sterilisatieprocessen, kan een tweede filtratie via een andere gesteriliseerde micro-organismen tegenhoudende filter direct vóór het vullen, raadzaam zijn. De laatste steriele filtratie dient zo dicht mogelijk bij het afvulpunt plaats te vinden.

112. De vezel-afgeevende eigenschappen van filters dienen minimaal te zijn.

113. De integriteit van het gesteriliseerde filter dient vóór gebruik geverifieerd en onmiddellijk na gebruik bevestigd te worden met behulp van een geschikte methode, zoals een borrelpuntproef, diffusieproef of een drukhoudproef. De tijd die nodig is om een bekend volume bulkoplossing te filteren en de grootte van drukverschil over het filter, dienen tijdens de validatie te worden vastgesteld en eventuele belangrijke afwijkingen hiervan tijdens de routinematige fabricage dienen te worden genoteerd en onderzocht. De resultaten van deze controles dienen in de partijgegevens opgenomen te worden. De integriteit van kritische gas- en ontluuchtingsfilters dient na gebruik te worden bevestigd. De integriteit van andere filters dient met gepaste regelmatig te worden bevestigd.

114. Het zelfde filter dient niet langer dan één werkdag gebruikt te worden, tenzij gebruik gedurende langere tijd gevalideerd is.

115. Het filter dient geen nadelige invloed te hebben op het product, hetzij door het onttrekken van bestanddelen aan het product, hetzij door afgifte van stoffen hieraan.

### **Afwerking van steriele producten**

116. Gedeeltelijk afgesloten vriesdroogflacons dienen ten allen tijden onder klasse A-omstandigheden bewaard te worden totdat de stop volledig is ingebracht.

117. Containers dienen volgens, op naar behoren gevalideerde methoden, te worden gesloten. Containers die worden dichtgesmolten, bijv. glazen of plastic ampullen, dienen voor 100% te worden onderworpen aan een onderzoek op integriteit. Monsters van andere recipiënten dienen volgens passende procedures op integriteit te worden gecontroleerd.

118. De integriteit van het sluitingssysteem voor aseptisch gevulde containers is pas volledig gewaarborgd wanneer de aluminium dop is geplaatst over de stop in het flacon. Het plaatsen van de dop dient daarom zo snel mogelijk na het inbrengen van de stop te worden uitgevoerd.

119. Aangezien de apparatuur die wordt gebruikt om (vb. aluminium-) doppen op flacons te

plaatsen grote hoeveelheden niet-levensvatbare deeltjes kan genereren, dient de apparatuur ondergebracht te worden in een apart station uitgerust met een adequate luchtafzuiging.

120. Het afsluiten van flacons kan worden uitgevoerd als zijnde een aseptisch proces met gebruik van gesteriliseerde (vb. aluminium) doppen of als schoon proces buiten de aseptische zone. Wanneer voor dit laatste geval wordt gekozen, dienen de flacons beschermd te worden volgens klasse A-omstandigheden tot op het punt waar ze de aseptische verwerkingsruimte verlaten, en vervolgens dienen de flacons met een stop beschermd te worden met luchttoevoer van klasse A totdat de (vb. aluminium) dop erop is geplaatst.

121. Flacons met ontbrekende of verkeerd ingebrachte stoppen dienen afgekeurd te worden voordat ze worden voorzien van een (vb. aluminium) dop. Waar menselijke tussenkomst in het doppen-sluitstation vereist is, dient passende technologie gebruikt te worden om direct contact met de flacons te verhinderen en microbiële contaminatie tot een minimum te beperken.

122. Barrières voor beperkte toegang (RABS) en isolatoren kunnen waardevol zijn om de vereiste omstandigheden te waarborgen en directe menselijke tussenkomst bij het plaatsen van de doppen tot een minimum te beperken.

123. Onder vacuüm gesloten containers, dienen te worden gecontroleerd op behoud van dat vacuüm na een passende, vooraf bepaalde tijdsduur.

124. Gevulde container met parenteralia dienen afzonderlijk te worden gecontroleerd op externe contaminatie of andere gebreken. Ingeval van visueel onderzoek, dient dit plaats te vinden onder passende en gecontroleerde omstandigheden met betrekking tot verlichting en achtergrond. Operatoren die het onderzoek verrichten, dienen regelmatig een ogentests te ondergaan, met bril indien deze wordt gedragen, en dienen regelmatig de toestemming te krijgen om het onderzoek te onderbreken. Indien andere methoden voor onderzoek worden gebruikt, dient het proces te worden gevalideerd en dient de werking van de apparatuur op gezette tijden te worden gecontroleerd. De resultaten dienen te worden geregistreerd.

## **Kwaliteitscontrole**

125. Het aan het eindproduct uitgevoerde steriliteitsonderzoek dient slechts te worden beschouwd als laatste in een serie controlemaatregelen ter waarborging van de steriliteit. Het onderzoek dient voor het/de betrokken product(en) te worden gevalideerd.

126. In die gevallen waarin een parametrische vrijgave is toegestaan, dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de validatie en de continue controle van het volledige fabricageproces.

127. Monsters voor onderzoek op steriliteit dienen representatief te zijn voor de hele partij, maar dienen in het bijzonder te worden genomen uit die delen van de partij waarbij het risico op contaminatie als het grootst wordt beschouwd, bijv.:

a. Voor producten die aseptisch werden afgevuld dienen de monsters van afgevulde containers te worden genomen van het begin en het einde van een partij evenals na elke significante interventie,

b. bij producten die in de uiteindelijke container hitte-gesteriliseerd zijn, dient er te worden overwogen monsters te nemen uit het potentieel koudste gedeelte van de lading.