

PIC/S

KONWENCJA INSPEKCJI FARMACEUTYCZNEJ  
SCHEMAT WSPÓŁPRACY INSPEKCJI FARMACEUTYCZNEJ

PE 010-3  
1 października 2008 r.

**PRZEWODNIK PIC/S W ZAKRESIE DOBRYCH PRAKTYK  
DOTYCZĄCYCH SPORZĄDZANIA LEKÓW  
W APTEKACH SZPITALNYCH I ZAKŁADOWYCH**

© PIC/S październik 2008 r.  
Zakazane powielanie w celach komercyjnych.  
Dozwolone powielanie do użytku wewnętrznego,  
pod warunkiem podania źródła.

Tekst właściwy stanowi dokument PIC/S w języku angielskim nr PE 010-3 z dnia 1 października 2008 r. „PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS”.

Na potrzeby Inspekcji Farmaceutycznej wyżej wymieniony przewodnik PIC/S przetłumaczony został na język polski przez Główny Inspektorat Farmaceutyczny.

Redaktor: PIC/S Sekretariat  
e-mail: [info@picscheme.org](mailto:info@picscheme.org)  
strona internetowa: <http://www.picscheme.org>

## Spis Treści

Treść	numer strony
:	
<b>Spis Treści</b> .....	2
<b>Historia dokumentu</b> .....	4
<b>A. Wstęp</b> .....	4
<b>A.1. Cel</b> .....	4
<b>A.2 Zakres</b> .....	4
<b>A.3. Odesłanie do Przewodnika GMP (Dobra Praktyka Wytwarzania) dla przemysłu</b> ....	4
<b>B. Glosariusz</b> .....	5
<b>1 System zapewnienia jakości</b> .....	11
<b>1.1 Zasady</b> .....	11
<b>1.2 Zapewnienie jakości</b> .....	11
<b>1.3 Dobra Praktyka Sporządzania produktów leczniczych</b> .....	12
<b>1.4 Kontrola jakości</b> .....	13
<b>2 Personel</b> .....	13
<b>2.1 Zasady</b> .....	13
<b>2.2 Ogólne wymagania</b> .....	13
<b>2.3 Szkolenia wstępne oraz ciągle</b> .....	14
<b>2.4 Higiena</b> .....	14
<b>3 Pomieszczenia i sprzęt</b> .....	15
<b>3.1 Zasady</b> .....	15
<b>3.2 Ogólne wymagania</b> .....	15
<b>3.3 Obszary produkcji</b> .....	16
<b>3.4 Obszary magazynowe</b> .....	16
<b>3.5 Obszary kontroli jakości</b> .....	17
<b>3.6 Obszary pomocnicze</b> .....	17
<b>3.7 Sprzęt</b> .....	17
<b>4 Dokumentacja</b> .....	18
<b>4.1 Zasady</b> .....	18
<b>4.2 Ogólne wymagania</b> .....	18
<b>4.3 Dokumentacja dla produktów leczniczych sporządzanych bezpośrednio przed podaniem</b> .....	19
<b>4.4 Dokumentacja dla produktów leczniczych sporządzanych regularnie lub jako zapas</b> .....	20
<b>4.4.1 Specyfikacje</b> .....	20
<b>4.4.2 Instrukcje</b> .....	21
<b>4.4.3 Raporty</b> .....	22
<b>4.5 Ogólne procedury i dodatkowa dokumentacja</b> .....	23
<b>5 Produkcja</b> .....	24
<b>5.1 Zasady</b> .....	24
<b>5.2 Ogólne wymagania</b> .....	24
<b>5.3 Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym</b> .....	25
<b>5.4 Ocena ryzyka produktu i wykazanie jej przydatności</b> .....	25
<b>5.5 Materiały wyjściowe</b> .....	27
<b>5.6 Operacje przetwarzania</b> .....	27
<b>5.7 Materiał opakowaniowy</b> .....	28
<b>5.8 Operacje pakowania</b> .....	28
<b>5.9 Odrzucone, odzyskane i zwrócone materiały i produkty</b> .....	28

<b>6</b>	<b>Kontrola jakości</b> .....	29
<b>6.1</b>	<b>Zasady</b> .....	29
<b>6.2</b>	<b>Ogólne wymagania</b> .....	29
<b>6.3</b>	<b>Pobieranie próbek</b> .....	30
<b>6.4</b>	<b>Badania</b> .....	30
<b>6.5</b>	<b>Zwolnienie</b> .....	31
<b>7</b>	<b>Zlecenia</b> .....	31
<b>7.1</b>	<b>Zasady</b> .....	31
<b>7.2</b>	<b>Ogólne wymagania</b> .....	32
<b>7.3</b>	<b>Zleceniodawca</b> .....	32
<b>7.4</b>	<b>Zleceniobiorca</b> .....	32
<b>8</b>	<b>Reklamacje i wycofania produktu</b> .....	33
<b>8.1</b>	<b>Zasady</b> .....	33
<b>8.2</b>	<b>Problemy jakościowe</b> .....	33
<b>8.3</b>	<b>Wycofania</b> .....	33
<b>9</b>	<b>Audyty wewnętrzne</b> .....	34
<b>9.1</b>	<b>Zasady</b> .....	34
	<b>ZAŁĄCZNIK 1</b> .....	35
	<b>WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE STANDARDÓW WYMAGANYCH DLA STERYLNEGO SPORZĄDZANIA LEKÓW</b> .....	35
	Wstęp.....	35
	Personel.....	36
	Pomieszczenia i sprzęt.....	38
	Odzież.....	42
	Czyszczenie.....	43
	Dokumentacja.....	44
	Przetwarzanie sterylne.....	45
	Sporządzanie leków sterylizowanych końcowo.....	45
	Przetwarzanie aseptyczne.....	47
	Kontrola jakości.....	49
	Monitoring.....	50
	Klasyfikacja „w spoczynku”.....	51
	Monitoring środowiskowy „w działaniu”.....	52
	Granice badania w odniesieniu do monitoringu.....	54
	<b>ZAŁĄCZNIK 2</b> .....	57
	<b>WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE STANDARDÓW WYMAGANYCH DLA SPORZĄDZANIA NIESTERYLNYCH PŁYNÓW, KREMÓW I MAŚCI</b> .....	57
	Wstęp.....	57
	Zasada.....	57
	Pomieszczenia i sprzęt.....	57
	Produkcja.....	59
	<b>Źródła</b> .....	61
	<b>Historia rewizji</b> .....	61

## Historia dokumentu

Przyjęcie przez Komitet	19 listopada 2007 r.
Wejście w życie	01 kwietnia 2008 r.

### A. Wstęp

#### A.1. Cel

Celem niniejszego Przewodnika jest przedstawienie wskazówek dotyczących Dobrych Praktyk sporządzania leków dla ludzi.

#### A.2 Zakres

Podczas gdy PIC/S Guide PE 009 stosuje się do przemysłowego wytwarzania dystrybuowanych leków, podstawowe wymogi przedstawione w niniejszym Przewodniku stosują się do sporządzania leków w aptekach szpitalnych i zakładowych w celu bezpośredniego podania pacjentom.

W czasie wydania niniejszy dokument odzwierciedla aktualny stan wiedzy. Uznaje się, że istnieją akceptowalne metody inne niż te opisane w niniejszym Przewodniku, przy pomocy których można wypełnić zasady niniejszego Przewodnika. Zamiarem tego Przewodnika nie jest nałożenie jakichkolwiek ograniczeń na tworzenie alternatywnych systemów, nowych koncepcji lub nowych technologii zapewniających poziom Zapewnienia Jakości przynajmniej taki sam jaki został określony w niniejszym Przewodniku.

Podczas ustalania zakresu obowiązywania zapisów przedstawionych w niniejszym dokumencie należy zawsze sięgać do krajowego ustawodawstwa i procedur regulacyjnych nałożonych przez właściwe władze. Niniejszy dokument jest dokumentem samodzielnym i powinien być wykorzystywany do kontroli prowadzonych w państwach, których organy inspekcyjne należą do PIC/S.

#### A.3. Odesłanie do Przewodnika GMP (Dobra Praktyka Wytwarzania) dla przemysłu

Niniejszy Przewodnik jest podzielony na 9 głównych rozdziałów, tym samym naśladując strukturę z Przewodnika GMP dla przemysłu (dokument PIC/S PE 009). Główny tekst stanowi integralną część z Załącznikami uzupełniającymi i doprecyzowującymi opisane w tekście ogólne zasady sporządzania poszczególnych rodzajów leków, np. produkty sterylne (Załącznik 1) i niesterylne płyny, kremy i maści (Załącznik 2). Doprecyzowanie

ogólnych zasad polega na podkreśleniu ważnych punktów z części ogólnej oraz uzupełnieniu ich bardziej szczegółowymi wskazówkami dotyczącymi specjalnych sytuacji objętych Załącznikiem.

## **B. Glosariusz**

Wiele definicji w niniejszym glosariuszu jest identyczna z definicjami zawartymi w Przewodniku PIC/S PE 009. Zostały one umieszczone w celu poprawy czytelności tekstu.

### 1. Aktywna substancja farmaceutyczna

Każda substancja lub mieszanina substancji, której przypisuje się efekt gotowego leku lub która występuje jako taka.

### 2. Seria

Zdefiniowana ilość materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych lub produktów, przetwarzanych w jednym procesie lub serii procesów, w taki sposób, iż można oczekiwać, że będzie jednorodna.

### 3. Numer serii

Wyróżniająca kombinacja liczb, symboli i/lub liter szczegółowo identyfikujących partię.

### 4. Produkt luzem

Każdy produkt, który przeszedł przez wszystkie etapy przetwarzania ale z wyłączeniem, ostatecznego pakowania.

### 5. Kalibracja

Zestaw operacji ustalających w określonych warunkach stosunek między wartościami podanymi przez instrument pomiarowy lub system pomiarowy lub wartością otrzymaną w wyniku pomiaru fizycznego oraz znanymi wartościami standardu referencyjnego.

### 6. Czysty obszar

Obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń.

### 7. Zamknięta procedura

Procedura, w ramach której sterylny produkt leczniczy jest sporządzany poprzez przeniesienie sterylnych składników lub roztworów do uprzednio wysterylizowanego, zapieczętowanego pojemnika, bezpośrednio lub przy użyciu sterylnego urządzenia przenoszącego, nie dopuszczając do kontaktu roztworu ze środowiskiem zewnętrznym.

#### 8. Kontrolowane miejsce pracy

Zamknięte miejsce pracy skonstruowane i używane oraz wyposażone w odpowiedni system wentylacyjny i filtracyjny taki, który pozwala na zredukowanie, do uprzednio zdefiniowanego poziomu, wprowadzania, powstawania i gromadzenia się czynników skażających. Kontrolowane miejsce pracy można również wykorzystywać do ochrony środowiska zewnętrznego przed materiałami, z którymi się w nim pracuje, np. szczepionkami lub lekami cytostatycznymi.

#### 9. Strefa krytyczna

Ta część kontrolowanego miejsca pracy, gdzie otwierane są pojemniki, a produkty mają kontakt ze środowiskiem. Zanieczyszczenia cząstkami i drobnoustrojami powinny być zredukowane do poziomów odpowiednich dla zamierzonego wykorzystania.

#### 10. Zanieczyszczenie krzyżowe

Zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem.

#### 11. Raport z odchyień

Raport z odchyień jest raportem z każdego odchylenia od standardowych procedur i dokumentacji, występujących w czasie procesu sporządzania oraz z następującej po nim akcji naprawczej.

#### 12. Preparat do bezpośredniego użycia

Produkt wydawany natychmiast po sporządzeniu i nie przechowywany jako zapas.

#### 13. Data przydatności

Koniec okresu przechowywania, podany w formie niekodowanej, po którym produkt leczniczy nie powinien być używany.

#### 14. Produkt gotowy

Produkt leczniczy, który przeszedł wszystkie etapy produkcji, w tym pakowanie w opakowanie końcowe.

## 15. Zakłady opieki zdrowotnej

Zakłady podające produkty lecznicze własnym pacjentom zgodnie z ustawodawstwem krajowym.

## 16. Produkt pośredni

Częściowo przetworzony materiał, który powinien przejść dalsze etapy sporządzania.

## 17. Data przydatności podczas używania

Koniec okresu podawania, podczas którego lek może być przyjmowany lub stosowany po otwarciu opakowania, odpowiednio po pobraniu pierwszej dawki leku z opakowania.

## 18. Pakowanie

Wszystkie operacje, w tym napełnianie i oznakowanie, jakie produkt luzem musi przejść, tak aby mógł stać się produktem gotowym.

Uwaga: Sterylne napełnianie zwykle nie jest uważane za część procesu pakowania, produktem luzem byłyby napełnione opakowania bezpośrednie, ale nie zapakowane ostatecznie.

## 19. Materiał opakowaniowy

Każdy materiał użyty do pakowania materiału wyjściowego, produktu pośredniego lub gotowego, z wyłączeniem wszelkiego opakowania zbiorczego używanego do transportu lub wysyłki. Materiały opakowaniowe określane są jako bezpośrednie i zewnętrzne w zależności od tego, czy zgodnie ze swoim przeznaczeniem mają mieć bezpośredni kontakt z produktem.

## 20. Sporządzanie

Wszelkie operacje nabycia materiałów i produktów, produkcji, kontroli jakości, zwolnienia, przechowywania, dostawy leków i związane z tymi działaniami czynności kontrolne.

Uwaga: Za sporządzanie, co do zasady, nie uważa się prostego podawania leków zgodnie z zatwierdzonymi instrukcjami i bez konieczności posiadania technicznej wiedzy farmaceutycznej, gdzie produkty lecznicze są sporządzane do natychmiastowego podania (np. rozpuszczenie proszku w celu natychmiastowego podania zgodnie ze wskazówkami w ulotce opakowania leku).

## 21. Przetwarzanie

Ta część sporządzania leku, która dotyczy postaci leku.

## 22. Produkcja

Część sporządzania. Obejmuje wszystkie procesy i operacje w sporządzaniu leku, od otrzymania materiałów, poprzez przetwarzanie i pakowanie, aż do zakończenia procesu, którego rezultatem jest produkt gotowy.

## 23. Nadzorujący produkcję

Osoba Odpowiedzialna za nadzór powinna być w dziale, w którym ma miejsce produkcja. Powinna być świadoma tego, co się dzieje i być w stanie zapewnić, że proces przebiegał zgodnie z opisem.

## 24. Produkty lecznicze do natychmiastowego wykorzystania

Produkty lecznicze do podania natychmiast po sporządzeniu nie podlegające przetrzymywaniu lub przechowywaniu.

## 25. Izolator farmaceutyczny

Urządzenie wykorzystujące technologię ograniczonego dostępu w celu zapewnienia kontrolowanej przestrzeni produkcyjnej.

## 26. Kwalifikacja

Oparte na ryzyku systematyczne i udokumentowane działanie mające na celu wykazanie, że instalacje, urządzenia pracują właściwie, są odpowiednie do zamierzonego celu i rzeczywiście prowadzą do uzyskania oczekiwanych rezultatów.

## 27. Kwarantanna

Status materiałów wyjściowych lub opakowaniowych, materiałów lub substancji, produktów pośrednich, luzem lub gotowych, oddzielonych fizycznie lub innymi skutecznymi metodami podczas oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu.

## 28. Osoba zwalnająca

Osoba zwalnająca sporządzony lek. Osobą tą może być Osoba Odpowiedzialna.



## 29. Osoba Odpowiedzialna

Osoba bezpośrednio odpowiedzialna za wszystkie aspekty sporządzania leków, w tym ich zwalnianie. Osoba ta musi mieć wystarczające naukowe i techniczne wykształcenie oraz doświadczenie niezbędne do wykonywania tego obowiązku.

## 30. Ocena ryzyka

Składa się z identyfikacji niebezpieczeństw oraz analizy i oceny ryzyka związanego z narażeniem na te niebezpieczeństwa. Oceny ryzyka jakości rozpoczynają się dobrze zdefiniowanym opisem problemu lub pytaniem dotyczącym ryzyka. Jeżeli dane ryzyko jest dobrze zdefiniowane, łatwiejsze do zidentyfikowania będą odpowiednie narzędzia zarządzania ryzykiem i rodzaje informacji potrzebnych do odniesienia się do pytania dotyczącego ryzyka. Dla jasnego zidentyfikowania ryzyka (ryzyk) na potrzeby oceny ryzyka, pomocne są często trzy fundamentalne pytania:

1. Co może przebiegać nie tak?
2. Jakie jest prawdopodobieństwo, że tak się zdarzy?
3. Jakie są konsekwencje (jak poważne)?

## 31. Audyt wewnętrzny

Ocena podjęta w ramach kompetencji tej samej organizacji w celu monitorowania ważności systemu zapewnienia jakości oraz zgodności z niniejszym przewodnikiem. Może być przeprowadzany przez wyznaczoną kompetentną osobę(y) z organizacji lub przy pomocy zewnętrznych ekspertów.

## 32. Specyfikacje

Patrz Rozdział 4.

## 33. Materiał wyjściowy

Substancja używana do sporządzania leku, za wyjątkiem materiału opakowaniowego.

## 34. Preparat magazynowy

Produkt sporządzony do przechowywania i dostępny do wydawania.

## 35. Urządzenie przenoszące

Stałe lub usuwalne urządzenie pozwalające na przenoszenie materiału do i z pojemnika lub izolatora farmaceutycznego bez jego kontaktu ze środowiskiem zewnętrznym.

#### 36. Walidacja

Oparty na analizie ryzyka, systematyczny, zgodny z GMP i udokumentowany dowód, że zdefiniowany proces faktycznie prowadzi do wymaganych rezultatów w sposób powtarzalny.

#### 37. Sesja robocza

Zdefiniowany okres, gdzie dostępne dowody wskazują, że utrzymywane są odpowiednie warunki pracy.

## **1 System zapewnienia jakości**

### **1.1 Zasady**

W celu ochrony zdrowia publicznego produkty lecznicze powinny być wysokiej jakości, bezpieczne i skuteczne. Powinny być sporządzane w taki sposób, aby były odpowiednie do ich przewidzianego zastosowania i aby ich jakość odpowiadała zdefiniowanym wymogom. W celu należytego osiągnięcia tego celu powinien istnieć całościowo zaprojektowany i prawidłowo wdrożony system zapewnienia jakości implementujący Dobre Praktyki Sporządzania opisane w niniejszym Przewodniku. System zapewnienia jakości powinien być dokumentowany, a jego skuteczność monitorowana.

### **1.2 Zapewnienie jakości**

1. Zapewnienie jakości stanowi sumę wszystkich zorganizowanych działań w celu zapewnienia, że produkty lecznicze mają jakość wymaganą dla ich zamierzonego efektu. Ich skuteczność i przydatność powinna być oceniana regularnie.
2. Zapewnienie jakości zapewnia, że:
  - a. Produkty lecznicze są projektowane i sporządzane zgodnie z najnowszym stanem wiedzy.
  - b. Operacje produkcji i kontroli są jasno określone i wdrożone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Sporządzania.
  - c. Produkty lecznicze dostarczane są jedynie wtedy, jeżeli są prawidłowo przetworzone, sprawdzone i przechowywane zgodnie ze zdefiniowanymi procedurami oraz zwolnione przez odpowiednio kompetentną osobę (np. Osobę Odpowiedzialną lub Osobę zwalniającą).
  - d. Istnieją odpowiednie środki zapewniające, że produkty lecznicze są zwalniane, przechowywane i używane w taki sposób, że utrzymują wymaganą jakość przez cały okres ich przechowywania aż do daty przydatności leku w trakcie używania.
  - e. Istnieją i są stosowane systemy dokumentacji.

### 1.3 Dobra Praktyka Sporządzania produktów leczniczych

1. Dobra Praktyka Sporządzania stanowi tę część systemu zapewnienia jakości, która gwarantuje, że produkty lecznicze są w sposób powtarzalny sporządzane zgodnie z odpowiednimi standardami jakości.
2. W celu sporządzania produktów leczniczych o stałej jakości muszą być spełnione następujące, podstawowe wymagania:
  - a. Personel musi być wykwalifikowany i wyszkolony odpowiednio do swojej funkcji. Zadania i kompetencje powinny być jasno zdefiniowane.
  - b. Pomieszczenia i sprzęt muszą być odpowiednie do ich zamierzonego wykorzystania.
  - c. Wszystkie procesy zapewnienia jakości powinny być ocenione pod względem ich przydatności i powinny zostać opisane w odpowiednich instrukcjach i procedurach.
  - d. Procesy związane ze sporządzaniem produktów leczniczych powinny być wykonywane zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Sporządzania opisanymi w niniejszym przewodniku. Raporty powinny wykazywać, że wszystkie wymagane etapy zostały zakończone. Dokumentacja powinna przedstawiać całą historię produktu leczniczego.
  - e. Jakość sporządzonych produktów powinna być oceniana. Ocena powinna być udokumentowana i zazwyczaj obejmować:
    - Przegląd dokumentacji sporządzania
    - Ewentualne porównanie wyników badań, wyników środowiskowych i specyfikacji
    - Ocenę wszelkich odchyleń
  - f. Produkty lecznicze są zwalniane jedynie po zaświadczeniu przez odpowiednio kompetentną osobę (tj. Osobę Odpowiedzialną lub Osobę zwalnającą), że spełniają wszystkie określone wymagania.
  - g. Postępowanie z materiałami wyjściowymi i materiałami opakowaniowymi zapewnia ich właściwą jakość przez cały okres ich przechowywania.

Reklamacje produktów są oceniane, a przyczyny wad jakościowych badane. Podejmowane są odpowiednie środki zapobiegające nieprawidłowemu sporządzaniu oraz potencjalnemu występowaniu wad jakościowych.

#### **1.4 Kontrola jakości**

Kontrola jakości jest tą częścią Dobrej Praktyki Sporządzania, która dotyczy pobierania próbek, specyfikacji i badania oraz procedur organizacyjnych, dokumentacyjnych i zwalniających zapewniających, że stosowne badania, które są niezbędne, są faktycznie przeprowadzane i że materiały wyjściowe i materiały opakowaniowe oraz produkty pośrednie i gotowe są zwalniane tylko wtedy, gdy ich jakość odpowiada wymogom.

## **2 Personel**

### **2.1 Zasady**

Ustanowienie i utrzymanie systemu zapewnienia jakości oraz prawidłowe sporządzanie produktów leczniczych jest zadaniem personelu. Z tego powodu ilość kompetentnego personelu powinna być odpowiednia do wykonywania wszelkich zadań. Indywidualne zakresy obowiązków powinny być udokumentowane i właściwie zrozumiane przez poszczególne osoby. Cały personel powinien być świadomy Dobrej Praktyki Sporządzania oraz systemu zapewnienia jakości. Personel powinien odbyć szkolenia wstępne oraz być szkolony w systemie ciągłym. Szkolenie powinno obejmować również instrukcje dotyczące higieny.

### **2.2 Ogólne wymagania**

1. Osoba Odpowiedzialna jest odpowiedzialna za jakość sporządzanych produktów leczniczych i za zgodność z niniejszymi wytycznymi. Konkretnie obowiązki mogą być delegowane na odpowiednio kompetentne osoby (np. Osobę zwalniającą, Nadzorującego produkcję). Na czas nieobecności Osoby Odpowiedzialnej wyznacza się zastępcę.
2. Apteka sporządzająca lek powinna zatrudniać odpowiednią ilość kompetentnego personelu, tak aby nabywanie, przechowywanie, produkcja, kontrola i zwalnianie produktów leczniczych przebiegały pod pełnym i odpowiednim nadzorem.
3. Poziom kompetencji personelu będzie uzależniony od rodzaju sporządzanych leków i związanych z tym czynności.

4. Apteka sporządzająca lek powinna posiadać schemat organizacyjny określający podległość.
5. Obowiązki i zadania personelu, w tym osób zastępujących, powinny być zawarte w opisach stanowisk.

### **2.3 Szkolenia wstępne oraz ciągłe**

1. Nowy personel powinien przejść szkolenie dotyczące wszystkich obszarów jakie są niezbędne do wypełniania obowiązków, zarówno w ramach szkolenia wstępnego związanego z przyjęciem do pracy jak i szkolenia odbywanego w systemie ciągłym.
2. Szkolenie w systemie ciągłym powinno być dokumentowane. Może odbywać się wewnątrz zakładu jak i na kursach zewnętrznych.

### **2.4 Higiena**

1. Powinny być dostępne instrukcje dotyczące zachowań związanych z higieną oraz odpowiedniego do wykonywanych czynności stroju personelu. Personel powinien być odpowiednio szkolony.
2. Należy zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia produktu przez personel poprzez zastosowanie odpowiednich metod. Personel powinien zawiadamiać Nadzorującego produkcję o chorobach zakaźnych i otwartych zadrapaniach i ranach na odkrytej powierzchni ciała. Nadzorujący produkcję decyduje o zdolności danej osoby do wykonywania czynności w obszarze sporządzania lub o specjalnych środkach ochronnych, jakie należy podjąć w celu uniknięcia zanieczyszczenia produktu. Jeżeli nie jest możliwa żadna odpowiednia ochrona, należy zapewnić, aby dana osoba nie angażowała się w działania dotyczące sporządzania leku.
3. Należy zagwarantować aby nie istniało ryzyko zanieczyszczenia zarówno ze strony personelu jak i produktów. Jedzenie, picie czy palenie powinno być zabronione w obszarze sporządzania.
4. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu zapobieżenia zanieczyszczenia produktu poprzez kontakt z personelem. W przypadku sporządzania produktów leczniczych o podwyższonym ryzyku zanieczyszczenia mikrobiologicznego należy podjąć dodatkowe środki ochronne (np. odkażanie rąk, noszenie rękawiczek itp.).

### **3 Pomieszczenia i sprzęt**

#### **3.1 Zasady**

Pomieszczenia i sprzęt powinny być odpowiednie dla zamierzonych czynności i nie powinny stanowić żadnego zagrożenia dla jakości produktu.

#### **3.2 Ogólne wymagania**

1. Pomieszczenia i sprzęt powinny być odpowiednio zaprojektowane, zbudowane, używane, utrzymywane i konserwowane tak, aby zapewnić ich zamierzone wykorzystanie, zminimalizować ryzyko błędów oraz umożliwić logiczny przepływ i odpowiedni rozdział czynności.
2. W celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczeń– na przykład przez zanieczyszczenie krzyżowe lub przez zbieranie się kurzu i brudu – należy stosować odpowiednio zaprojektowane pomieszczenia i właściwy sprzęt oraz odpowiednie techniki pracy. Pomieszczenia powinny być tak zaprojektowane, aby umożliwiać gruntowne sprzątanie. Pobieranie próbek, czyszczenie czy dezynfekcja sprzętu po naprawie lub konserwacji powinno być prowadzone ze szczególną starannością.
3. Należy podjąć odpowiednie środki przeciwko przedostawaniu się owadów lub innych zwierząt (kontrola epidemiologiczna).
4. Czynności związane z myciem i czyszczeniem nie powinny same w sobie stanowić źródła zanieczyszczeń.
5. Dostęp do obszarów produkcji, magazynowania i kontroli jakości powinien mieć tylko upoważniony personel.
6. Warunki środowiskowe (temperatura, wilgotność, światło) podczas produkcji, kontroli jakości i magazynowania (w tym magazynowania w warunkach chłodniczych) powinny być jasno określone i monitorowane, a w razie konieczności kontrolowane. Wyniki monitorowania powinny być dokumentowane, oceniane i archiwizowane. Jeżeli warunki wykraczają poza zdefiniowane limity, należy podjąć odpowiednie środki korygujące.
7. Wszystkie obszary powinny być czyste, uporządkowane i dobrze oświetlone.

### **3.3 Obszary produkcji**

1. Obszary produkcyjne powinny być oddzielone od obszarów w których wykonuje się inne czynności.
2. Należy rozważyć rozdział obszarów w których sporządza się różne postacie leków (np. suche i płynne). Jeżeli niemożliwe jest oddzielenie tych obszarów – należy dokonać udokumentowanej oceny ryzyka i podjąć odpowiednie środki przed rozpoczęciem sporządzania różnych postaci leku w tym samym czasie.
3. Należy zapewnić dedykowane pomieszczenia dla produktów niebezpiecznych, np. leków cytostatycznych, penicylin, leków biologicznych, radiofarmaceutyków, produktów pochodzących z krwi. W wyjątkowych przypadkach dopuszcza się pracę w systemie kampanijnym, pod warunkiem że zostaną podjęte szczególne środki ostrożności i zostanie przeprowadzona ocena ryzyka.
4. Materiały i produkty należy przechowywać i postępować z nimi w taki sposób, aby ryzyko pomieszania różnych produktów lub ich składników było minimalne po to, aby uniknąć zanieczyszczeń oraz aby zmniejszyć ryzyko pominięcia lub nieprawidłowego wykonania etapu przetwarzania.
5. Obszary ważenia i pobierania próbek powinny być oddzielone od innych obszarów sporządzania w celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego.

### **3.4 Obszary magazynowe**

1. Pomieszczenia magazynowe powinny być tak skonstruowane, aby umożliwić uporządkowane przechowywanie materiałów i produktów różnych kategorii. Przykłady tych kategorii to: materiały wyjściowe i materiały opakowaniowe, produkty pośrednie i gotowe, produkty znajdujące się w kwarantannie, produkty zwolnione, odrzucone, zwrócone lub wycofane.
2. Materiały wyjściowe i opakowaniowe powinny być przechowywane poza obszarami sporządzania, chyba że są odpowiednio oddzielone.
3. Materiały i produkty znajdujące się w kwarantannie, odrzucone, zwrócone lub wycofane powinny być przechowywane się w oddzielonych obszarach i wyraźnie oznakowane.



4. Warunki przechowywania (np. temperatura, wilgotność względna) konieczne w celu ochrony przed negatywnym wpływem na jakość materiału lub produktu powinny być określone i monitorowane. Należy prowadzić odpowiednie kontrole, aby utrzymać wszystkie części danego magazynu w określonych warunkach. Obszary w których przechowywane są materiały i produkty powinny być wyposażone w przyrządy rejestrujące i innego rodzaju urządzenia monitorujące, które wskażą, kiedy określone warunki nie zostały spełnione, tak aby na podstawie specyfikacji można było ocenić sytuację i podjąć odpowiednie działania.

### **3.5 Obszary kontroli jakości**

Co do zasady czynności związane z kontrolą jakości powinny być wykonywane w obszarze dedykowanym. Jeżeli jest to niemożliwe, należy podjąć odpowiednie działania w celu uniknięcia błędów i zanieczyszczeń.

### **3.6 Obszary pomocnicze**

1. Pokoje socjalne powinny być oddzielone od innych obszarów.
2. Toalety i pomieszczenia do zmiany ubrania i mycia powinny być łatwo dostępne i dostosowane do liczby użytkowników. Toalety nie powinny mieć bezpośrednich połączeń z obszarami sporządzania lub przechowywania materiałów lub produktów.

### **3.7 Sprzęt**

1. Sprzęt służący do sporządzania leków powinien być zaprojektowany, usytuowany i utrzymywany odpowiednio do zamierzonego zastosowania.
2. Sprzęt powinien być tak zaprojektowany, aby można go było łatwo i dokładnie czyścić. Powinien być przechowywany w stanie czystym i suchym.
3. Urządzenia do mierzenia, ważenia i kontroli powinny posiadać wymaganą precyzję; powinny być skalibrowane i sprawdzone pod kątem prawidłowego funkcjonowania. Powinny być ponownie kalibrowane w odpowiednich odstępach czasu.
4. Sprzęt niesprawny powinien zostać usunięty z obszarów sporządzania leku i kontroli jakości, albo przynajmniej wyraźnie oznakowany jako niesprawny.

## **4 Dokumentacja**

### **4.1 Zasady**

Dobra dokumentacja sporządzona na piśmie lub w formie elektronicznej stanowi niezbędną część systemu zapewnienia jakości. Łatwo zrozumiała i jasno napisana dokumentacja zapobiega błędom wynikającym z komunikacji ustnej i pozwala na prześledzenie historii sporządzania produktu leczniczego.

### **4.2 Ogólne wymagania**

1. Należy dokumentować dane istotne z punktu widzenia jakości, w tym ocenę ryzyka.
2. Termin dokumentacja odnosi się w szczególności do następujących rodzajów dokumentów:

- a. Specyfikacje

Powinny istnieć odpowiednio zatwierdzone i opatrzone datą specyfikacje dotyczące materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych i gotowych produktów; w razie potrzeby powinny być również dostępne w odniesieniu do produktów pośrednich lub produktów luzem.

- b. Instrukcje specyficzne dla produktu

Powinny być dostępne instrukcje dotyczące przetwarzania, pakowania, kontroli jakości i zwalniania, opisujące skład leku, określające wszystkie wykorzystane materiały wyjściowe i inne materiały oraz przedstawiające wszelkie operacje związane z przetwarzaniem i pakowaniem oraz badaniami kontroli jakości i zwalnianiem.

- c. Raporty

Dokumenty dotyczące przetwarzania, pakowania i kontroli jakości dokumentujące fakty istotne z punktu widzenia jakości przedstawiające historię sporządzania produktu leczniczego.

- d. Ogólne procedury i dodatkowa dokumentacja

Instrukcje dotyczące wykonania standardowych operacji i innych czynności dokumentujących historię i jakość produktu leczniczego. Przykładami są opis przyjęcia towarów, próbkowanie, próbki referencyjne sporządzonych produktów

lecniczych, badanie, zwolnienie, odrzucenie, kalibracja, czyszczenie, dezynfekcja, wykonywanie czynności związanych z higieną, szkolenie personelu i obsługa sprzętu.

3. Wszelkie specyfikacje, instrukcje i procedury powinny być zatwierdzone, podpisane i opatrzone datą przez Osobę Odpowiedzialną lub przez osobę przez nią wyznaczoną.
4. Wszystkie dokumenty powinny być czytelne, jasne, jednoznaczne i aktualne. Zapisy elektroniczne powinny być odpowiednio chronione przed nieuprawnionymi zmianami i utratą danych. Czytelność danych przechowywanych w formie elektronicznej musi być zagwarantowana przez cały okres przechowywania.
5. Całość dokumentów powinna zapewniać możliwość prześledzenia procesu sporządzania produktu leczniczego.
6. Wszelkie zmiany wprowadzone w dokumencie powinny być podpisane i opatrzone datą. Zmiana powinna umożliwiać odczytanie pierwotnej informacji. Przyczyny zmiany powinny być wpisane. Do zapisów elektronicznych należy stosować tożsame metody.
7. Raporty powinny być przechowywane tak długo, jak jest to nakazane krajowymi wymogami legislacyjnymi. W każdym przypadku raporty należy przechowywać przez przynajmniej rok po upływie daty przydatności danego gotowego produktu. Procedury i instrukcje sporządzania (w tym przepisy) należy zachować przynajmniej przez pięć lat po ich wykorzystaniu.

#### **4.3 Dokumentacja dla produktów leczniczych sporządzanych bezpośrednio przed podaniem**

1. Dla produktów leczniczych sporządzanych bezpośrednio przed podaniem minimalne wymagania to podanie nazwy, mocy i daty przydatności. Należy używać zatwierdzonych materiałów wyjściowych, a odpowiednia dokumentacja powinna być dostępna.
2. Przepis może zawierać instrukcje dotyczące przetworzenia i opakowania. Jeżeli nie są dostępne specyficzne instrukcje, powinna być dostępna ogólna instrukcja dla każdego rodzaju sporządzania, np. sporządzanie kapsułek, maści itp.
3. Należy zachować raporty przedstawiające kluczowe kroki przetwarzania i pakowania, w tym nazwisko osoby odpowiedzialnej za każdy krok. Tam, gdzie ma to zastosowanie, raporty te powinny być zgodne z Rozdziałem 4.4.3.

#### **4.4 Dokumentacja dla produktów leczniczych sporządzanych regularnie lub jako zapas**

1. Dla produktów leczniczych objętych zakresem niniejszego Przewodnika nie ma co do zasady dokumentów rejestracyjnych zatwierdzonych przez urzędy regulacyjne. Dlatego, jeżeli produkty lecznicze są sporządzane do bezpośredniego podania w krótkich odstępach czasu lub przeznaczone do przechowywania, należy prowadzić dokumentację specyficzną dla produktu (dokumentacja produktu). Dokumentacja powinna obejmować specyfikacje, instrukcje i raporty.
2. W celu ustanowienia specyfikacji, instrukcji i procedur specyficznych dla produktu, należy przed sporządzeniem przeprowadzić ocenę farmaceutyczną dotyczącą uzasadnienia efektu terapeutycznego, danych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności, aspektów bio-farmaceutycznych, stabilności i opracowania produktu.
3. Dokumentacja produktu powinna obejmować również przegląd produktu (np. dane dotyczące badania kontroli jakości, dane dotyczące stabilności, dane dotyczące walidacji) w przypadkach, kiedy produkt jest używany w sposób powtarzalny lub przez dłuższy okres czasu.

##### **4.4.1 Specyfikacje**

1. Dla materiału wyjściowego i opakowaniowego oraz dla produktów pośrednich lub gotowych powinny być dostępne zatwierdzone specyfikacje (na przykład odniesienia do Farmakopei).
2. Specyfikacje materiałów wyjściowych i ewentualnie materiałów opakowaniowych powinny obejmować:
  - a. nazwę (w tym ewentualne odesłanie do farmakopei)
  - b. opis
  - c. procedury pobierania próbek i badania z odniesieniami
  - d. wymogi ilościowe i jakościowe z dopuszczalnymi odchyleniami
  - e. ewentualne wymagania dotyczące przechowywania i środków ostrożności
  - f. okres przechowywania
3. Specyfikacje produktów pośrednich i gotowych powinny obejmować:

- a. nazwę
- b. opis dawkowania i mocy
- c. postać leku
- d. szczegółowe dane dotyczące opakowania
- e. instrukcje pobierania próbek i badanie lub odesłanie do procedur
- f. wymogi ilościowe i jakościowe z dopuszczalnymi odchyleniami
- g. ewentualne warunki przechowywania, wymagania mikrobiologiczne i inne środki ostrożności dotyczące opracowywania
- h. okres przechowywania

#### **4.4.2 Instrukcje**

##### Instrukcje dotyczące przetwarzania

1. Instrukcje dotyczące przetwarzania powinny obejmować:
  - a. nazwę produktu
  - b. opis dawkowania i mocy
  - c. wielkość serii
  - d. rodzaj i ilość wszystkich materiałów wyjściowych
  - e. spodziewaną wydajność produktu pośredniego lub gotowego
  - f. szczegółowe instrukcje dotyczące etapów przetwarzania
  - g. instrukcje dotyczące kontroli w trakcie procesu w granicach dopuszczalnych odchyleń
  - h. ewentualne warunki przechowywania (również dla produktów pośrednich) oraz środki ostrożności

##### Instrukcje dotyczące pakowania

2. Instrukcje dotyczące pakowania powinny obejmować:

- a. nazwę produktu
- b. dawkowanie i moc
- c. wielkość opakowania
- d. tekst etykiety lub etykietę główną
- e. listę wszelkich koniecznych materiałów opakowaniowych, w tym rodzaj, specyfikację, wielkość i ilość
- f. szczegółowe instrukcje dotyczące etapów pakowania
- g. instrukcje dotyczące kontroli w trakcie procesu w granicach dopuszczalnych odchyień
- h. ewentualne warunki przechowywania (również dla produktów pośrednich) oraz środki ostrożności

#### **4.4.3 Raporty**

Raporty przetwarzania i pakowania

1. Raporty przetwarzania i pakowania powinny obejmować:
  - a. Jakościowe i ilościowe informacje dotyczące wszelkich materiałów użytych, takie jak numer serii wykorzystanych materiałów lub inne odniesienia pozwalające na późniejsze prześledzenie dokumentów związanych z jakością (np. produkt, numer analizy, numer certyfikatu)
  - b. identyfikację produktu (w tym numer serii i postać preparatu) oraz datę sporządzenia
  - c. informacje dotyczące wszelkich operacji i obserwacji, takich jak dokumentacja czyszczenia, czyszczenie linii, ważenie, wydajność etapów pośrednich, odczyty i obliczenia oraz pobieranie próbek
  - d. zapisy dotyczące kontroli procesu konkretnej serii i otrzymane wyniki
  - e. inicjały lub podpis osoby odpowiedzialnej za wykonanie istotnych etapów procesu i kontroli
  - f. wszelkie odchylenia od zatwierdzonej instrukcji przetwarzania

- g. wydajność gotowego produktu
  - h. wzór użytej etykiety
  - i. bilans etykiet
  - j. ewentualnie nazwisko pacjenta lub jego identyfikacja
2. Raporty przetwarzania powinny być ostatecznie oceniane i zatwierdzone przez Osobę odpowiedzialną lub Osobę zwalniającą poprzez opatrzenie datą i podpisem.

#### Raporty kontroli jakości

3. Raporty kontroli jakości powinny obejmować:
- a. nazwę produktu
  - b. dawkowanie i moc
  - c. numer serii
  - d. osobę sporządzającą lub dostawcę
  - e. metodę badania; wszelkie odchylenia od metody powinny być uzasadnione
  - f. wyniki badań; ewentualnie certyfikat analizy od osoby sporządzającej lub dostawcy, w tym datę badania
  - g. datę przydatności materiału wyjściowego
  - h. datę badania
  - i. podpis osoby wykonującej badanie
  - j. decyzję o zwolnieniu lub odrzuceniu, zawierającą podpis Osoby odpowiedzialnej lub Osoby zwalniającej

#### **4.5 Ogólne procedury i dodatkowa dokumentacja**

1. Pisemne procedury powinny być dostępne w szczególności dla:
- a. otrzymywania, pobierania próbek i zwalniania materiałów wyjściowych i opakowaniowych

- b. zwalnianie i odrzucanie produktów pośrednich i produktów leczniczych gotowych, w tym zwolnienie w nagłych przypadkach
  - c. wycofywania produktów leczniczych
  - d. kalibracji i kwalifikacji sprzętu (np. autoklawy, sterylizatory suchym gorącym powietrzem, termometry, wagi, sprzęt do ustalania punktu topnienia)
  - e. walidacji procesów
  - f. czyszczenia, dezynfekcji i konserwacji urządzeń (np. urządzenie do demineralizacji wody, sprzęt destylacyjny, lodówka) oraz pomieszczeń
  - g. szkolenia personelu (np. związanego ze stosowaniem środków dotyczących higieny)
  - h. obsługi urządzeń, gdy ma to zastosowanie
  - i. procedur monitorowania, w tym rozpoznawania trendów
  - j. procedury dla działań, jakie należy podjąć w przypadku odchyień i reklamacji
  - k. audytów wewnętrznych
2. Wykonywanie tych czynności powinno być zapisywane, np. w dokumentacji serii, na specjalnym formularzu lub w dzienniku.

## **5 Produkcja**

### **5.1 Zasady**

Operacje związane ze sporządzaniem leków powinny gwarantować ich wymaganą jakość i powinny być wykonywane i nadzorowane przez kompetentne osoby.

### **5.2 Ogólne wymagania**

1. Produkcję powinien realizować wyszkolony personel.
2. Materiały wyjściowe powinny być zatwierdzane przez użyciem. Identyfikacja, waga i objętość wszelkich materiałów wyjściowych powinny być niezależnie sprawdzane przez drugą osobę lub zatwierdzony system komputerowy (np. sprawdzanie kodu kreskowego).



3. Za wyjątkiem preparatów dla indywidualnych pacjentów, proces sporządzania leków powinien przebiegać w oparciu o pisemną instrukcję, w której wszystkie odpowiednie procesy są szczegółowo przedstawione.
4. W celu uniknięcia pomyłek należy podjąć wszelkie konieczne środki techniczne i organizacyjne.
5. Przeprowadzone etapy procesu powinny być zapisywane.
6. Sprzęt i materiał wykorzystywany do wszelkich operacji powinien być odpowiedni do zamierzonego ich wykorzystania.
7. Produkty i materiały należy chronić przed zanieczyszczeniem mikrobiologicznym i innym na wszystkich etapach sporządzania.
8. W każdym czasie w trakcie sporządzania wszystkie produkty powinny być identyfikowane. Etykiety lub wskazania na pojemnikach i sprzęcie powinny być jasne i jednoznaczne.
9. W każdym czasie w trakcie sporządzania status operacyjny (np. wyczyszczone, w użytku) pomieszczeń i sprzętu powinien być jasno określony.

### **5.3 Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym**

Aby uniknąć zanieczyszczenia krzyżowego należy stosować wszelkie środki techniczne i organizacyjne.

### **5.4 Ocena ryzyka produktu i wykazanie jej przydatności**

1. Potencjalne ryzyko zagrożenia dla zdrowia w przypadku niepowodzenia (np. braki w jakości) różni się w przypadku różnych rodzajów produktów leczniczych i dlatego powinna je oceniać i dokumentować odpowiednio kompetentna osoba. Na potencjalne ryzyko wpływa głównie:
  - a) prawdopodobieństwo wystąpienia błędu.

Przykłady związanych czynników ryzyka to:

- niskie stężenie nierozpuszczonego składnika aktywnego (ryzyko nieprawidłowego dawkowania z powodu niejednorodności)
- wysoka podatność na wzrost bakteryjny (ryzyko wzrostu bakteryjnego)

- dłuższe okresy przechowywania lub używania (ryzyko degradacji chemicznej lub wzrostu mikrobiologicznego)
- rodzaj zakładu, w którym sporządzany jest produkt (ryzyko skażenia w przypadku niekontrolowanego środowiska pracy)
- zła technika pracy (ryzyko pomyłek lub skażenia)

b) prawdopodobieństwo wykrycia ewentualnego błędu.

Przykłady związanych czynników ryzyka to:

- brak mechanizmów kontrolnych, np. monitoringu, kontroli w trakcie i na zakończenie procesu (ryzyko niewykrycia błędów lub niezgodności)

c) konsekwencje ewentualnego błędu (ryzyko dla zdrowia).

Przykłady związanych czynników ryzyka to:

- skala operacji (ryzyko wpływu na większą liczbę pacjentów w związku ze zwiększonym użyciem)
- rodzaj sporządzonego produktu, sposób i droga podawania, np. preparaty sterylne sporządzane do podania dożylnego (ryzyko w związku z konsekwencjami zanieczyszczeń mikrobiologicznych)

Dalsze informacje dotyczące wykonania oceny ryzyka można znaleźć w Przewodniku ICH Q9 (Zarządzanie Ryzykiem Jakości).

2. Należy podjąć kroki niezbędne do właściwego postępowania w przypadku zidentyfikowanego, potencjalnego ryzyka i do zagwarantowania wymaganej jakości.
3. Potrzeba wykazania przydatności podjętych kroków jest uzależniona od zidentyfikowanego potencjalnego ryzyka i podlega ocenie.
4. Jeżeli wykazanie przydatności zostanie uznane za konieczne, należy przeprowadzić związane z tym kwalifikacje i walidacje. Zasady kwalifikacji i walidacji opisane są w Załączniku 15 do PIC/S dokument PE 009. Jeżeli ten sam proces stosuje się do serii produktów (np. aseptyczne napełnianie porównywalnych indywidualnych preparatów) można rozważyć wykonanie pojedynczego studium najgorszego przypadku [worst case study] biorąc pod uwagę odpowiednie kryteria dla wszystkich związanych produktów. Praktyka ta jest określana jako „grupowanie” [bracketing].

5. Wpływ zmian kwalifikowanych budynków, pomieszczeń i sprzętu, wpływ zmian w składzie lub jakości materiałów wyjściowych oraz wpływ zmian zatwierdzonych procesów na jakość podlega ocenie przez odpowiednio kompetentną osobę w odniesieniu do konieczności i zakresu rekwalifikacji lub rewalidacji przed wprowadzeniem zmiany.
6. Przydatność istniejących walidacji należy sprawdzać w odpowiednich odstępach czasu zgodnie z ustaloną wcześniej procedurą. Jeżeli walidacja nie jest już akceptowalna – na przykład z powodu dużej ilości małych zmian, których pojedynczo nie należało uznać za istotne, ale w połączeniu stały się istotne – proces powinien podlegać rewalidacji.

## **5.5 Materiały wyjściowe**

1. Materiały wyjściowe wykorzystywane do sporządzania leków powinny spełniać odpowiednie specyfikacje.
2. Materiały wyjściowe powinno przechowywać się w oryginalnych pojemnikach. W przypadku przeniesienia do innych pojemników należy zapewnić, aby były one czyste i oznaczone etykietami zawierającymi wszystkie informacje charakterystyczne dla serii. W tym zakresie jakość powinna być zagwarantowana przez cały okres ich używania. Zakazane jest mieszanie różnych serii.
3. Dla materiałów wyjściowych z krótką datą przydatności, należy podać datę pierwszego otwarcia.
4. Przeteterminowane lub przestarzałe materiały wyjściowe należy zniszczyć i udokumentować ich usunięcie.

## **5.6 Operacje przetwarzania**

1. Przed rozpoczęciem dowolnej operacji przetwarzania ważne jest, aby zapewnić (i udokumentować) to, że obszar pracy i sprzęty jest czysty i wolny od wszelkich materiałów wyjściowych oraz produktów zbędnych dla bieżącej operacji i aby cały sprzęt funkcjonował w sposób satysfakcjonujący. O potencjalnych problemach należy poinformować personel kluczowy.
2. Produkty pośrednie powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach i jednoznacznie oznakowane.

3. Materiał zbyteczny dla produkcji należy co do zasady zniszczyć. Powinien być zwracany do zapasów tylko po starannej weryfikacji. Należy prowadzić raporty dla tych czynności.

## **5.7 Materiał opakowaniowy**

1. Należy używać materiału opakowaniowego odpowiedniego tylko dla danego celu. W szczególności należy wykluczyć ryzyko negatywnego wpływu pojemników lub systemów zamknięcia na produkty. Jeżeli znajduje to zastosowanie, używany materiał opakowaniowy powinien umożliwiać działanie antybakteryjne i wystarczającą ochronę przeciw wpływom zewnętrznym i ewentualnym skażeniom.
2. Etykiety powinny być zgodne z krajowym ustawodawstwem i co do zasady obejmować następujące informacje:
  - a. nazwa produktu
  - b. dawkowanie
  - c. aktywny składnik(i) farmaceutyczny(e) i ilość(ilości)
  - d. zawartość (ilość, np. gramy, liczba tabletek itp.)
  - e. numer serii
  - f. data przydatności i, jeżeli konieczne, data podania
  - g. osoba sporządzająca
3. Przeteterminowane lub przestarzałe materiały opakowaniowe należy zniszczyć i udokumentować ich usunięcie.

## **5.8 Operacje pakowania**

1. Pojemniki powinny być czyste przed użyciem.
2. W celu wykluczenia pomyłek i błędnego oznakowania, oznakowanie powinno nastąpić natychmiast po napełnieniu i zamknięciu. W przeciwnym razie należy zapewnić odpowiedni poziom zabezpieczenia.

## **5.9 Odrzucone, odzyskane i zwrócone materiały i produkty**

1. Odrzucone materiały i produkty należy oznaczyć i przechowywać w oddzielnych obszarach.

2. Ponowne przetwarzanie i odzyskiwanie produktów niespełniających wymogów powinno stanowić wyjątek i powinno zostać zatwierdzone przez Osobę Odpowiedzialną. Operacje te należy przeprowadzić zgodnie z pisemnymi procedurami operacyjnymi. Przeprowadzane operacje powinny być zapisywane. Należy przeprowadzić ocenę ryzyka obejmującą ewentualne skutki dla jakości i daty przydatności produktu oraz wymagania dotyczące wszelkich dodatkowych badań.
3. Osoba Odpowiedzialna lub Osoba zwalnająca powinna zdecydować, czy zwolnić przetworzone lub odzyskane produkty po dokonaniu oceny całej dokumentacji (oraz wyników dodatkowych badań).
4. Produkty, które zostały zwrócone, gdzie znajdowały się poza kontrolą sporządzającego, powinny zostać zniszczone, chyba że nie ma wątpliwości co do tego, że ich jakość jest zadowalająca. Można wyjątkowo rozważyć ich przydatność do ponownego przetworzenia lub odzyskania tylko po ich krytycznej ocenie, którą w ramach swoich zadań dokonuje Osoba Odpowiedzialna lub Osoba zwalnająca, zgodnie z pisemną procedurą. W przypadku pojawienia się jakichkolwiek wątpliwości co do jakości produktu uznaje się go za nieodpowiedni dla ponownego wydania lub ponownego użycia. Wszelkie podejmowane czynności należy odpowiednio zapisać.

## **6 Kontrola jakości**

### **6.1 Zasady**

1. Kontrola jakości zapewnia, aby wszystkie wymagania dotyczące jakości były spełnione.
2. W szczególności zapewnia przeprowadzenie wszystkich badań oraz zatwierdzenie leków dopiero po spełnieniu wymagań dotyczących jakości.
3. Zakres, w jakim przeprowadzane są badania kontroli jakości powinien uwzględniać informacje dotyczące stabilności i właściwości fizycznych oraz powinien być zdefiniowany na podstawie oceny ryzyka (por. Rozdział 5.4).
4. Czynności związane z kontrolą jakości i zwalnianiem powinny być niezależne od czynności sporządzania.

### **6.2 Ogólne wymagania**

1. Sprzęt służący do badania powinien być odpowiedni do zamierzonego wykorzystania.

2. Wszelkie operacje powinny być wykonywane zgodnie ze zdefiniowanymi procedurami i zapisywane.
3. Należy zachować dokumentację dotyczącą badań przez przynajmniej rok po upływie daty przydatności materiałów wyjściowych lub produktu gotowego, w zależności która z nich jest późniejsza.

### **6.3 Pobieranie próbek**

1. Próbkę pobraną do analizy powinny być reprezentatywne dla badanego materiału.
2. Gdy gotowe produkty lecznicze są poddawane badaniom analitycznym, należy zabezpieczyć odpowiednią ilość analitycznych próbek referencyjnych przez odpowiedni okres czasu po dacie przydatności.

### **6.4 Badania**

#### Badanie surowców

1. Wymagania i analizy dotyczące jakości powinny być zgodne z odpowiednią Farmakopeą. Jeżeli Farmakopea nie zawiera odpowiedniej monografii zastosowanie mogą mieć inne Farmakopee. W przeciwnym razie należy użyć formularzy lub standardów uznanych przez właściwe organy. Jeżeli nie istnieje żaden oficjalnie uznany standard, należy zdefiniować standard w oparciu o wewnętrzne badanie lub literaturę specjalistyczną. W drugim przypadku metodę należy zatwierdzić.
2. Ocena ryzyka służąca określeniu zakresu badań materiałów wyjściowych powinna uwzględniać to, iż szczególnie ważne jest potwierdzenie tożsamości zawartości każdego pojemnika. W każdym przypadku należy sprawdzać czy opakowanie i pomyby pojemników nie zostały naruszone. Należy odsyłać do certyfikatów serii tylko w przypadku zweryfikowania wiarygodności producenta lub dostawcy wystawiającego certyfikat.
3. Zwolnione produkty gotowe używane jako materiały wyjściowe nie są co do zasady badane.

#### Badanie produktów gotowych

4. Ocena ryzyka służąca określeniu zakresu badań produktów gotowych powinna w szczególności uwzględniać właściwości produktu, zastosowanie produktu oraz ryzyko związane z jego sporządzeniem.

5. Co do zasady nie przeprowadza się badań kontroli jakości dla produktów leczniczych sporządzanych do bezpośredniej aplikacji.

Odczynniki laboratoryjne używane do badania

6. Odczynniki laboratoryjne przygotowane na zapas powinno oznaczać się datą przygotowania i datą przydatności.

## **6.5 Zwolnienie**

1. Osoba Odpowiedzialna jest bezpośrednio odpowiedzialna za jakość produktów leczniczych sporządzonych i zwolnionych. Faktyczne zwolnienie może zostać powierzone innej odpowiednio kompetentnej osobie (np. Osobie zwalniającej).
2. Zwolnienie produktu powinno obejmować weryfikację stwierdzającą zgodność produktu z aktualnymi specyfikacjami oraz to, że został sporządzony zgodnie z aktualnymi procedurami i zasadami Dobrych Praktyk Sporządzania opisanymi w niniejszym Przewodniku.

## **7 Zlecenia**

### **7.1 Zasady**

1. W zależności od sytuacji lokalnej i krajowego ustawodawstwa, praca zlecona przez zakład opieki zdrowotnej może obejmować czynności bezpośrednio związane ze sporządzaniem, takie jak przetwarzanie, pakowanie lub kontrola jakości, ale również usługi niezwiązane bezpośrednio ze sporządzaniem, ale które mimo to mogą mieć istotny wpływ na jakość sporządzanych produktów lub na otrzymane wyniki kontroli jakości. Takie usługi często zlecane innemu departamentowi lub organizacji mogą obejmować:
  - a. konserwację systemu wymiany powietrza, wodociągów lub innych mediów
  - b. konserwację kluczowego sprzętu, takiego jak izolatory, komory z pionowym przepływem laminarnym, sterylizatory, wagi
  - c. sterylizację składników i materiałów użytkowych, takich jak mopy, odzież, tace
  - d. usługi monitoringu środowiskowego
  - e. dostawę mikrobiologicznych materiałów użytkowych (np. płytki sedymentacyjne)
  - f. postępowanie z odpadami

- g. kontrolę epidemiologiczną
- 2. Wszelka praca mogąca wpłynąć na jakość sporządzanych produktów i zlecona osobie trzeciej powinna być przedmiotem pisemnej umowy technicznej.
- 3. W sytuacji nagłej, pojedynczy produkt leczniczy sporządzony do bezpośredniego, natychmiastowego podania może zostać sporządzony bez pisemnej umowy. Sytuacja powyższa powinna mieć charakter incydentalny.

## **7.2 Ogólne wymagania**

- 1. Umowa techniczna powinna określać szczegóły pracy do wykonania, specyfikację, z którą praca powinna być zgodna i obowiązki każdej ze stron.
- 2. Umowa powinna być zatwierdzona i podpisana przez zleceniobiorcę (tj. podwykonawcę) i przez Osobę Odpowiedzialną ze strony zleceniodawcy.

## **7.3 Zleceniodawca**

- 1. W umowie zleceniodawca powinien dokładnie określić, jaki poziom usługi jest potrzebny i zgodnie z jaką specyfikacją.
- 2. Zleceniodawca powinien upewnić się, że zleceniobiorca jest kompetentny i – jeżeli będzie to konieczne – upoważniony do wykonania usługi zgodnego z założeniem. Zakres, w jakim zleceniobiorcy są audytowani należy określić na podstawie oceny ryzyka. Ocena ryzyka powinna obejmować przestrzeganie przez zleceniobiorcę zapisów umowy i wymogów prawnych oraz zaleceń Dobrych Praktyk Sporządzania zawartych w tym Przewodniku. Audyt u zleceniobiorców powinna przeprowadzać Osoba Odpowiedzialna lub osoba przez nią wyznaczona.
- 3. Wszelkie raporty sporządzone przez zleceniobiorcę, podsumowujące wyniki lub wykonaną pracę powinny być formalnie weryfikowane i zatwierdzane przez zleceniodawcę jako zgodne z wymaganą specyfikacją. Weryfikację i formalne zatwierdzenie należy szczegółowo opisać w procedurach systemu jakości, które powinny wskazywać, kto jest upoważniony do przeprowadzenia tych czynności.

## **7.4 Zleceniobiorca**

- 1. Wszelkie prace należy wykonywać zgodnie z umową.
- 2. O wszelkich usługach lub wynikach niezgodnych z wymaganą specyfikacją należy zawiadamiać Osobę Odpowiedzialną po stronie zleceniodawcy.



3. Zleceniobiorca nie powinien przekazywać osobom trzecim pracy powierzonej mu na podstawie umowy, bez uprzedniej oceny i akceptacji ustaleń przez zleceniodawcę. Ustalenia dokonane między zleceniobiorcą a osoba trzecią powinny zapewniać, aby informacje dotyczące sporządzania, mające krytyczne znaczenie, były udostępniane w taki sam sposób jak między pierwotnym zleceniodawcą a zleceniobiorcą.

## **8 Reklamacje i wycofania produktu**

### **8.1 Zasady**

Wszelkie błędy, wady, reklamacje i inne oznaki problemów z jakością należy starannie sprawdzić zgodnie z pisemną procedurą. Należy stworzyć odpowiednią procedurę umożliwiającą szybkie i skuteczne wycofania gotowych produktów zawierających poważne wady.

### **8.2 Problemy jakościowe**

1. Należy zbadać błędy, wady, reklamacje i inne oznaki wskazujące na problemy z jakością. Powinny istnieć odpowiednie środki zapewniające podjęcie skutecznych działań naprawczych. Należy udokumentować na piśmie źródło i treść niezgodności, podjęte działania naprawcze i wykonane badania oraz dołączyć ten dokument do raportów sporządzania.
2. W przypadku zgłoszenia wady, należy rozważyć sprawdzenie, czy wada mogła dotyczyć także innych produktów leczniczych oraz wstrzymać dostawę do czasu całkowitego zbadania problemu.

### **8.3 Wycofania**

1. Gdy niezgodności są potencjalnie szkodliwe dla zdrowia należy niezwłocznie wszcząć wycofywanie produktu leczniczego oraz bez zbędnej zwłoki poinformować właściwe organy.
2. Powinna istnieć pisemna procedura wycofania.
3. Wycofane produkty lecznicze należy oznakować i przechowywać w wydzielonych obszarach. Należy zagwarantować aby nie istniała możliwość omyłkowego ich wydania.
4. Należy udokumentować przebieg procesu wycofywania. Należy opracować końcowy raport obejmujący bilans wydanych i odzyskanych ilości produktów leczniczych.

Raport należy zachować przez pięć lat, jeżeli regulacje krajowe nie wymagają innego okresu zachowania.

## **9 Audyty wewnętrzne**

### **9.1 Zasady**

1. System zapewnienia jakości, w tym personel, pomieszczenia, wyposażenie, dokumentację, produkcję, kontrolę jakości, dystrybucję produktów leczniczych, ustalenia dotyczące zajmowania się reklamacjami oraz prace zlecone należy badać w regularnych przedziałach czasowych w celu weryfikacji ich zgodności z zasadami Dobrej Praktyki Sporządzania opisanymi w niniejszym Przewodniku.
2. Należy ustanowić program audytu wewnętrznego uwzględniający rodzaj i złożoność wykonywanych operacji oraz zawierający roczny plan audytu wewnętrznego z zapisami i dowodami na to, iż podejmowane są adekwatne działania korygujące.
3. Audyty wewnętrzne powinny przeprowadzać w sposób niezależny i szczegółowy wyznaczone kompetentne osoby.

## ZAŁĄCZNIK 1

### WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE STANDARDÓW WYMAGANYCH DLA STERYLNEGO SPORZĄDZANIA LEKÓW

#### Wstęp

1. Sterylne sporządzanie produktów leczniczych obejmuje:
  - sporządzanie produktów leczniczych sterylizowanych końcowo
  - aseptyczne sporządzanie produktów leczniczych
2. Załącznik ten stanowi uzupełnienie głównej części niniejszego Przewodnika i określa dodatkowe zasady sporządzania sterylnych produktów leczniczych. Na wstępie rozdziały niniejszego Załącznika mówią o zasadach istotnych dla wszystkich rodzajów preparatów sterylnych, a następnie prezentowane są ustępy zawierające specyficzne wskazówki mające zastosowanie tylko do jednej kategorii produktu.
3. Preparaty sterylne uważa się za produkty kategorii wysokiego ryzyka, między innymi z następujących powodów:
  - podwyższonego zagrożenia zanieczyszczenia mikrobiologicznego dla produktów sporządzanych w środowiskach niekontrolowanych;
  - podwyższonego poziomu bakteryjnych czynników skażających w środowiskach niekontrolowanych;
  - podwyższonego ryzyka zanieczyszczenia systemów związanego ze sporządzaniem produktów w środowiskach niekontrolowanych;
  - podwyższonego ryzyka błędów medycznych podczas sporządzanie iniekcji bez nadzoru farmaceutycznego.

Sporządzanie powinno mieć miejsce w środowiskach dobrze kontrolowanych przy wykorzystaniu ugruntowanych procedur opartych na zapewnieniu jakości. Jest to istotny element zmniejszający ryzyko związane z tymi produktami.

4. Przykładami bardziej specyficznych czynników ryzyka dla poszczególnych rodzajów produktów są:

Cytotoksyki i radiofarmaceutyki: wysoki poziom zagrożenia dla osoby sporządzającej produkt i wysokie ryzyko błędów w sporządzaniu.

Roztwory do żywienia pozajelitowego: mogą być bardzo złożone w zależności od receptury i ilości składników; istnieje również wysokie ryzyko skażenia bakteryjnego i wysokie ryzyko błędów w sporządzaniu.

Roztwory do znieczulenia zewnątrzoponowego i do kardioplegii: wysokie ryzyko związane ze skażeniami bakteryjnymi.

Zestawy do wlewów i urządzenia ambulatoryjne (np. do kontroli znieczulenia pacjenta): ryzyko wzrostu bakteryjnego; niektóre produkty mogą być podawane przez długie okresy czasu w temperaturze ciała lub zbliżonej do niej podczas podawania; złożoność techniczna również stanowi ryzyko.

Wlewy, strzykawki i torebki: ryzyko błędów w sporządzaniu i skażenia bakteryjnego. Niektóre roztwory mogą zwiększać ryzyko wzrostu bakterii i/lub grzybów. Niektóre roztwory podaje się przez dłuższe okresy czasu.

Irygacje (z wyłączeniem ocznych): czas trwania podawania.

Preparaty oczne – konserwowane i niekonserwowane: ryzyko wzrostu bakteryjnego; złożoność; ryzyko błędów w sporządzaniu.

Inne (np. biologiczne, czynnik VIII): ryzyko powinno być oceniane w oparciu o dany produkt.

## USTĘP 1

### Personel

5. Osoba Odpowiedzialna powinna posiadać aktualną wiedzę oraz teoretyczne i praktyczne doświadczenie w sporządzaniu sterylnych produktów leczniczych oraz odpowiednie szkolenie z mikrobiologii.
6. Wszystkie sterylne preparaty powinny być wykonywane przez wyszkolony personel. Osoby nadzorujące czynności sterylnego sporządzania powinny być kompetentne i powinny posiadać pisemne upoważnienie do wykonywania tych czynności wydane przez Osobę Odpowiedzialną.

7. Wszyscy pracownicy pracujący przy sterylnym przetwarzaniu powinni być w pełni świadomi potencjalnych konsekwencji wszelkich odchyień od zatwierdzonych procedur, zarówno dla jakości produktu leczniczego jak i dla pacjenta. Należy prowadzić regularne szkolenia przypominające, dotyczące krytycznego charakteru procesu.
8. Przed podjęciem pracy sterylnej cała załoga powinna być odpowiednio przeszkolona, a jej kompetencje ocenione. W szczególności, personel pracujący z radiofarmaceutykami powinien posiadać odpowiednie szkolenia z zakresu ustawodawstwa krajowego związanego z regulacjami dotyczącymi promieniowania jonizującego.
9. Wszyscy pracownicy powinni otrzymać szkolenie z zakresu:
  - a) Dobrej Praktyki Wytwarzania lub Dobrej Praktyki Sporządzania
  - b) wiedzy dotyczącej lokalnych procedur i praktyk, w tym dotyczących zdrowia i bezpieczeństwa
  - c) umiejętności dotyczących sporządzania sterylnych produktów leczniczych
  - d) wiedzy z mikrobiologii farmaceutycznej
  - e) szkolenie stanowiskowe dotyczące działu, produktu oraz wykonywanych czynności
10. Należy przeprowadzać regularne, powtarzalne oceny kompetencji każdego pracownika w zakresie operacji sterylnych, a w razie konieczności należy przeprowadzać ponowne szkolenia.

*Specjalne wymagania dla sporządzania aseptycznego:*

11. Personel nadzorujący w dziale sporządzania aseptycznego powinien posiadać wiedzę z zakresu obszarów czystych i urządzeń wytwarzających czyste powietrze oraz szczegółową wiedzę na temat wszystkich systemów stosowanych w jego dziale, np. system wentylacyjny, umiejscowienie i stopień filtrów HEPA, rodzaj stanowiska pracy, projekt izolatora itp.
12. Personel zaangażowany w przetwarzanie aseptyczne powinien posiadać szczególne kompetencje i umiejętności w zakresie techniki aseptycznej. Umiejętności z zakresu techniki aseptycznej powinny być okresowo oceniane poprzez wykonywanie symulacji napełnienia pożywką (por. Ustęp 4). Uzasadnienie częstotliwości

okresowych ocen należy udokumentować. Powinno to być uzupełniane regularną obserwacją technik aseptycznych w celu zapewnienia, że osoba sporządzająca produkt sporządza jednostki dawkowania precyzyjnie i bezpiecznie.

## USTĘP 2

### Pomieszczenia i sprzęt

13. Pomieszczenia powinny być zlokalizowane w środowisku, które przedstawia minimalne ryzyko zanieczyszczenia materiałów lub leków. W przypadku sporządzania leków cytostatycznych lub radiofarmaceutyków należy podjąć środki w celu ochrony sporządzającego przed stosowanymi materiałami.

Przy sporządzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza: (A, B, C i D) zgodnie z wymaganą charakterystyką środowiska (por. Rozdział 6). Poziom klasyfikacji pomieszczenia należy określać zgodnie z wykonywanymi czynnościami i sporządzanymi lekami.

Odpowiednio, dla każdego czystego pomieszczenia lub grupy czystych pomieszczeń należy określić warunki „w działaniu” (instalacja funkcjonuje w zdefiniowanym trybie operacyjnym, i jest obsługiwana przez odpowiednią, określoną liczbę pracowników) oraz warunki „w spoczynku” (zainstalowane są wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia czynności, ale personel nie jest obecny w pomieszczeniu/pomieszczeniach). Należy zdefiniować odpowiednią filtrację powietrza (końcowe filtry HEPA dla klas A, B i C) oraz wystarczającą ilość wymian powietrza (por. Rozdział 6) w celu spełnienia określonych warunków. W celu spełnienia warunków „w działaniu” powierzchnie te powinny być tak zaprojektowane, aby osiągnąć warunki „w spoczynku” po krótkim okresie oczyszczania trwającym 15-20 minut (wartość zalecana) po zakończeniu operacji.

14. Sporządzanie sterylne należy wykonywać w czystych dedykowanych obszarach posiadających śluzy powietrzne pozwalające na wprowadzenie personelu, materiałów i sprzętu. Szatnie powinny być zaprojektowane jak śluzy powietrzne.
15. Należy staranie rozważyć lokalizację i używanie umywalek, ponieważ stanowią one potencjalną przyczynę zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Umywalki lub systemy mycia rąk nie powinny być zainstalowane w środku pomieszczeń do sporządzania ani na końcu szatni. Jeżeli znajdują się w obszarach przyległych należy je regularnie dezynfekować a środowisko monitorować.

16. Należy napisać i wdrożyć Standardowe Procedury Operacyjne dla całego wyposażenia używanego do przetwarzania.

17. Tam, gdzie dotyczy, sprzęt powinien być regularnie kalibrowany a dokładność urządzeń mierzących objętość sprawdzana.

*Specjalne wymagania dla sporządzania leków sterylizowanych końcowo:*

18. Przygotowywanie składników i sporządzanie większości leków powinno być przeprowadzane co najmniej w środowisku o klasie czystości D, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami. Gdy istnieje podwyższone i nietypowe zagrożenie mikrobiologicznego zanieczyszczenia produktu (gdy produkt stanowi dobrą pożywkę dla wzrostu mikroorganizmów, musi być przechowywany dłuższy czas przed sterylizacją lub istnieje konieczność jego przetwarzania głównie w niezamkniętych naczyniach), przygotowanie składników i sporządzanie produktów powinno odbywać się w środowisku klasy C.

Napełnianie pojemników produktami sterylizowanymi końcowo powinno odbywać się w środowisku o co najmniej klasy C.

Jeżeli lek jest narażony na podwyższone ryzyko zanieczyszczenia produktu przez środowisko, gdy operacja napełniania przebiega wolno lub pojemniki mają szyjki zakończone otworami o dużej średnicy lub istnieje konieczność ekspozycji na więcej niż kilka sekund przed ich szczelnym zamknięciem, wówczas napełnienie powinno przebiegać w środowisku klasy A w otoczeniu co najmniej klasy C. Przygotowywanie i napełnianie pojemników maści, kremów, zawiesin i emulsji powinno odbywać się co do zasady w środowisku klasy C, przed końcową sterylizacją.

Tabela 2.1 podaje przykłady operacji dotyczących leków sterylizowanych końcowo, wykonywanych w różnych klasach.

Tabela 2.1

Stopień	Przykłady operacji dot. leków sterylizowanych końcowo
A	Napełnianie produktami, kiedy występuje wyjątkowe ryzyko
C	Przygotowywanie roztworów, kiedy występuje wyjątkowe ryzyko. Napełnianie produktami.
D	Przygotowywanie roztworów i składników do późniejszego napełnienia

*Specjalne wymagania dotyczące czynności związanych ze sporządzaniem aseptycznym:*

19. Po umyciu, komponenty powinny być przechowywane w środowisku co najmniej klasy D. Prace ze sterylnymi materiałami wyjściowymi i komponentami powinny przebiegać w środowisku klasy A, chyba że są one poddawane sterylizacji lub filtracji przez filtr zatrzymujący drobnoustroje w późniejszym etapie procesu.

Przygotowywanie roztworów, które w trakcie procesu mają zostać poddane filtracji sterylizującej, powinno odbywać się w środowisku klasy C; jeżeli nie będą filtrowane, przygotowanie materiałów i sporządzanie leków powinno odbywać się w środowisku klasy A.

Napełnianie pojemników produktami sporządzonymi aseptycznie (procedury otwarte i zamknięte) powinno odbywać się w środowisku klasy A w komorze z przepływem laminarnym (LFC) lub w izolatorze farmaceutycznym o ciśnieniu dodatnim. Filtrowane powietrze powinno być dostarczane w ilości gwarantującej utrzymanie nadciśnienia i przepływu powietrza w kierunku do otaczających pomieszczeń o niższej klasie czystości. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza powinna wynosić 10 -15 paskali (wartości zalecane).



Tabela 2.2 przedstawia przykłady operacji w różnych klasach.

Tabela 2.2

Stopień	Przykłady operacji wykonywanych przy sporządzaniu aseptycznym
A	Przygotowanie i napełnianie aseptyczne opakowań
C	Przygotowywanie roztworów przed filtrowaniem
D	Postępowanie z komponentami przy myciu

20. Sporządzanie w warunkach ciśnienia ujemnego, chroniącego operatora i środowisko przed skażeniem, powinno mieć miejsce tylko w przypadku sporządzania niebezpiecznych produktów leczniczych (np. leków cytotoksycznych, radiofarmaceutyków, i napromieniowanych produktów pochodzących z krwi) łącznie z zachowaniem odpowiednich środków zapobiegających zanieczyszczeniu leku (np. odpowiedniej jakości powietrze w pomieszczeniu, systemów śluz powietrznych posiadających nadciśnienie).

Komory z przepływem laminarnym (LFCs) nie są odpowiednie dla sporządzania niebezpiecznych leków. W to miejsce należy używać komór typu BSC (biohazard safety cabinet) z pionowym i skierowanym w dół przepływem powietrza o strumieniu skierowanym pionowo z komory, a nie w stronę operatora.

21. Ponieważ produktów sporządzanych aseptycznie nie sterylizuje się końcowo, dlatego też środowisko mikrobiologiczne, w którym są sporządzane jest niezwykle ważne. Powinno ono być kontrolowane i tylko osoby upoważnione powinny mieć do niego dostęp. Środowisko w jakim zainstalowane są LFCs i BSCs powinno spełniać wymogi dla klasy B z klasą D wymaganą dla izolatorów farmaceutycznych, chyba że istnieje należyte uzasadnienie dla innego rozwiązania.

Wszelkie uzasadnienia dla pracy w środowisku o niższej klasie czystości powietrza powinny być oparte o udokumentowaną ocenę ryzyka, którą należy przeprowadzić z wielką starannością.

Należy przy tym uwzględnić m. in. takie czynniki, jak:

- czas między sporządzeniem a użyciem
- używanie zamkniętych systemów (patrz glosariusz)
- charakter i skład leku

Tabela 2.3 przedstawia zalecane minimalne klasy czystości.

Tabela 2.3

	Środowisko pracy	Otoczenie
LFC/CSC	Klasa A	Klasa B
Izolatory	Klasa A	Klasa D

22. W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego urządzenia powinny być dedykowane. Należy zapewnić pomieszczenia dla sporządzania produktów niebezpiecznych, np. leków cytostatycznych, penicylin, produktów biologicznych, radiofarmaceutyków i produktów pochodzących z krwi. W wyjątkowych przypadkach można przyjąć zasadę pracy kampanijnej, pod warunkiem podjęcia specjalnych środków ostrożności oraz przeprowadzenia koniecznych ocen ryzyka.

#### Odzież

23. Rodzaj odzieży i jej jakość powinna być dostosowana do rodzaju procesu i klas czystości środowiska pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem.

W obszarach, w których przetwarza się produkty pochodzące z krwi, radiofarmaceutyki i żywe wirusy, należy nosić odzież dedykowaną.

Wymagania dotyczące odzieży dla poszczególnych klas czystości:

- Klasa D: włosy, ramiona i ewentualnie broda i wąsy powinny być zakryte. Należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich butów lub ochraniaczy. Należy stosować odpowiednie środki, w celu zapobiegania

wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz.

- Klasa C: włosy, ramiona i ewentualnie broda i wąsy powinny być zakryte. Należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach i z wysokim kołnierzem oraz odpowiednie buty lub ochraniacze. Nie powinny one być źródłem włókien lub cząstek.
- Klasa A/B: nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy, ewentualnie broda i wąsy powinny być zakryte, nakrycie głowy powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu. Twarz powinna być osłonięta maska ochronną w celu zapobieżenia rozprzestrzenianiu się kropelek. Należy nosić odpowiednie wyjałowione, nietalkowane gumowe lub plastikowe rękawiczki i wyjałowione lub zdezynfekowane obuwie. Nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów w rękawice. Odzież ochronna nie powinna być potencjalnym źródłem włókien lub cząstek, powinna ona także zatrzymywać cząstki pochodzące od ciała.

24. Zewnętrzna odzież nie powinna być wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta jałowa odzież ochronna (sterylizowana lub odpowiednio odkażona) powinna być dostarczona każdemu pracownikowi w klasie A/B na każdy cykl produkcyjny. Rękawice powinny być regularnie dezynfekowane podczas pracy. Maski i rękawice powinny być zmieniane przynajmniej przed każdym cyklem pracy w pomieszczeniu tej klasy.

*Specjalne wymagania dotyczące czynności związanych ze sporządzaniem aseptycznym.*

25. Ważne jest, aby sprawdzić wzrokowo, czy ubranie jest w dobrym stanie i czy nie ma pęknięć na szwach. Należy rozważyć okresowy monitoring pod kątem cząstek i obciążenia biologicznego (płytki odciskowe) (por. Rozdział 6). Uzasadnienie takiego monitoringu należy udokumentować.

Częstotliwość prania powinna być odpowiednia do podejmowanej czynności, a dla klasy C i B należy odpowiednio używać środków dezynfekcyjnych lub promieniowania gamma.

## Czyszczenie

26. Obszary czyste powinny być regularnie sprzątane zgodnie z pisemną i zatwierdzoną procedurą. Pracownicy wykonujący obowiązki związane ze sprzątaniem powinni uprzednio odbyć udokumentowane szkolenie obejmujące odpowiednie elementy

GMP, a przed podjęciem przez nich samodzielnej pracy należy ocenić ich kompetencje.

27. W celu zminimalizowania zanieczyszczenia mikrobiologicznego, należy używać dedykowanego sprzętu, który należy przechowywać oddzielnie. Po każdej sesji sprzątania, końcówki mopa należy wyrzucić lub poddać sterylizacji.
28. Środki czyszczące i dezynfekujące nie powinny zawierać żywych drobnoustrojów, a te używane w obszarach o klasie A i B powinny być sterylne i wolne od przetrwalników.
29. Należy rutynowo wykazywać skuteczność czyszczenia poprzez pobieranie próbek mikrobiologicznych z powierzchni (np. płytki odciskowe lub wymazy).
30. Należy rozważyć okresowe używanie sporobójczych środków czyszczących w celu zmniejszenia skażenia drobnoustrojami tworzącymi zarodniki.
31. Należy używać wirusobójczych środków czyszczących w celu odkażenia obszarów, gdzie sporządzane są produkty pochodzące z krwi lub wirusy.
32. Należy zdefiniować datę przydatności do użycia dla sterylnych roztworów alkoholowych i innych materiałów używanych w obszarach czystych.

### USTĘP 3

#### Dokumentacja

#### Wymagania ogólne

33. Ogólne zasady GMP dotyczące dokumentacji powinny obowiązywać w odniesieniu do wszystkich systemów jakości związanych ze sterylnym przetwarzaniem.

#### Instrukcje dotyczące przetwarzania i raporty przetwarzania

34. Należy stosować zatwierdzone indywidualne instrukcje dotyczące przetwarzania oraz raporty przetwarzania skopiowane z odpowiednio zatwierdzonego formatu głównego. Informacje zawarte w powyższych dokumentach powinny być wystarczająco szczegółowe, aby umożliwić sprawdzenie użytych materiałów wyjściowych i składników w celu prześledzenia drogi otrzymania produktu.
35. Uzupełnione raporty przetwarzania należy przechowywać przez odpowiedni okres, zgodnie z wymogami ustawowymi. Niezależnie od powyższego, w każdym przypadku raporty należy zachować przez rok od upływu daty ważności danego produktu

końcowego. Procedury i instrukcje dotyczące sporządzania (w tym przepisy) należy zachować przez minimum pięć lat po ich użyciu.

36. Instrukcje dotyczące przetwarzania i raporty będą różne dla różnych jednostek i powinny być tak napisane, aby zminimalizować błędy w opisie. Instrukcje dotyczące przetwarzania i raporty można połączyć w jeden dokument („karty pracy”). Dokumentacja dotycząca przetwarzania powinna spełniać wymagania określone w Rozdziale 4.4 Głównej Części niniejszego Przewodnika.

#### USTĘP 4

##### Przetwarzanie sterylne

37. Wszelkie etapy procesu przetwarzania sterylnego powinny być wykonywane zgodnie z odpowiednimi Standardowymi Procedurami Operacyjnymi w celu zapewnienia, że w wyniku procesu powstanie sterylny produkt wymaganej jakości.
38. Wszystkie procesy sterylizacji powinny być zwalidowane. Skuteczność wszelkich nowych procedur powinna być zwalidowana, a walidacja powinna być weryfikowana w ustalonych na podstawie danych historycznych przedziałach czasowych lub w przypadku wprowadzenia istotnej zmiany do procesu lub sprzętu.
39. Szczególną uwagę należy zwrócić w sytuacji, kiedy przyjęta metoda sterylizacji nie jest opisana w aktualnym wydaniu Farmakopei lub gdy jest wykorzystywana do leku, który nie jest prostym roztworem wodnym lub oleistym.
40. Należy unikać sporządzania różnych produktów o różnych recepturach na tym samym stanowisku pracy w tym samym czasie. Przed przystąpieniem do następnej czynności należy zwolnić linię, tj. należy usunąć wszelkie materiały z obszaru w celu zapobieżenia skażeniom krzyżowym i pomyłkom. Jeżeli seria podobnych produktów jest sporządzana podczas tej samej sesji roboczej dla szeregu pacjentów (np. różne stężenie preparatu cytotoksycznego) należy dołożyć szczególnej staranności w celu uniknięcia błędów.
41. Jeżeli jest więcej niż jedno stanowisko pracy w jednym pomieszczeniu należy dokonać udokumentowanej oceny ryzyka i podjąć odpowiednie kroki przed sporządzaniem różnych produktów w tym samym czasie.

##### Sporządzanie leków sterylizowanych końcowo

42. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu zminimalizowania zanieczyszczeń podczas wszystkich etapów przetwarzania.

43. Należy zapewnić, aby mikrobiologiczne zanieczyszczenie materiałów wyjściowych było minimalne.
44. Należy zapewnić, aby w obszarach czystych zredukować do niezbędnego minimum materiały wykazujące skłonność do odszczepiania włókien.
45. Tam, gdzie jest to wskazane, należy podjąć środki w celu minimalizacji zanieczyszczenia produktu końcowego cząstkami.
46. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu uniknięcia ponownego zanieczyszczenia materiałów wyjściowych, pojemników i sprzętu po ostatnim etapie procesu czyszczenia.

#### Sterylizacja gorącą parą wodną

47. Dla każdej serii poddawanej sterylizacji powinny być dostępne raporty sterylizacji. Powinny one być zatwierdzone jako część procedury zwalniającej.
48. W celu osiągnięcia skutecznej sterylizacji, cały materiał należy poddać wymaganemu procesowi, który powinien być tak zaprojektowany, aby ową skuteczność zapewniał. Należy przeprowadzić walidację początkową procesu oraz następnie, regularnie walidować zgodnie z analizą ryzyka oraz wtedy, gdy zostaną wprowadzone istotne modyfikacje procesu lub sprzętu.
49. Powinny być ustalone walidowane wielkości załadunku. W celu zapewnienia umieszczenia załadunku w sposób powtarzalny, zaleca się, aby procedury zawierały zdjęcia lub szczegółowe rysunki opisujące ten proces.
50. Należy zapisywać temperaturę i ciśnienie podczas każdego cyklu sterylizacji i okresowo sprawdzać z tabelami pary. Niezależne przyrządy pomiarowe temperatury i ciśnienia umieszczone na autoklawie powinny być monitorowane, a wyniki pomiarów zapisywane w połowie cyklu i porównać z danymi na wykresie temperatury i ciśnienia.
51. Należy również często przeprowadzać testy usuwania powietrza oraz testy szczelności komory za pomocą cykli z wsadem opakowanym w materiał umożliwiający usunięcie powietrza oraz penetrację pary .
52. Należy używać czystej pary, jeżeli spodziewany jest kontakt z krytycznymi powierzchniami. Należy okresowo przeprowadzać testy jakości pary, w tym ciepło przegrzania, stopień suchości pary i testy na niekondensujące się gazy.

53. Należy stosować wskaźniki termiczne w celu wskazania, czy wsad został wysterylizowany (w celu uniknięcia pomyłki z produktem niesterylnym).

#### Przetwarzanie aseptyczne

54. Kluczowe elementy procesu aseptycznego obejmują:

- a) utrzymanie czystości obszaru przetwarzania aseptycznego oraz dbanie o stanowisko pracy i jego środowisko.
- b) opracowanie i przygotowanie materiałów wyjściowych, szczególnie wszystkich procesów dezynfekcji.
- c) wprowadzenie materiałów do obszaru przetwarzania.
- d) standardowe techniki przetwarzania aseptycznego, w tym bezdotykowe powierzchnie krytyczne, prawidłowe ustawianie materiałów w ramach laminarnego przepływu powietrza oraz wykorzystywanie specyficznych sprzętów oraz regularne odkażanie rękawiczek.
- e) oddzielenie i przepływ materiałów w celu uniknięcia przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego lub zamiany przepisów lub leków.
- f) usunięcie produktów i śmieci z obszaru przetwarzania.
- g) Wszelkie aseptyczne przetwarzanie powinno być przeprowadzane przez kompetentnych pracowników upoważnionych do wykonywania swojej pracy przez Osobę odpowiedzialną.
- h) Ilość osób przebywających w pomieszczeniu powinna być zredukowana do minimum (jednakże w czasie przeprowadzania testu napełniania pożywką obecna powinna być maksymalna dozwolona ilość osób w celu sprawdzenia warunków najgorszego przypadku).
- i) Do obszarów klasy A lub B należy wносить tylko materiały sterylne, np. płytki sedymentacyjne, gaziki i materiały czyszczące. Przed wniesieniem do obszarów klasy A lub B niesterylne roztwory należy przefiltrować przez sterylny filtr o nominalnym rozmiarze porów o wielkości 0,22 mikrona (lub mniej). Jeżeli nie jest to możliwe, należy zastosować odpowiednie środki odkażające.

55. Walidację procesu aseptycznego należy przeprowadzić używając pożywki bulionowej lub innej w celu symulacji procesu aseptycznego (napełnianie pożywką) Symulacja

powinna być przeprowadzana na początku oraz później w sposób regularny zgodnie z analizą ryzyka oraz po wprowadzeniu istotnych zmian do sprzętu lub procesu. Test symulacji procesu powinien imitować jak najwierniej rutynowe procedury aseptyczne (np. interwencje rutynowo przeprowadzane) oraz obejmować wszystkie krytyczne etapy produkcji. Wyboru pożywki należy dokonać na podstawie postaci farmaceutycznej produktu oraz selektywności, klarowności, stężenia i przydatności do sterylizacji pożywki.

56. Fiolki do napełniania pożywką powinny być przechowywane w odpowiedniej temperaturze z okresowym odwracaniem pojemników i zapewnieniem kontaktu z wszystkimi powierzchniami. Dalsze wskazówki zostały przedstawione w dokumencie PIC/S PI 007. Należy w pełni zbadać wszelkie zanieczyszczenia, nawet jeżeli podejrzewa się szczelność pojemnika.
57. Wszelkie interwencje pojawiające się podczas procesu sporządzania powinny być zapisywane w dokumentach serii. Powinna istnieć polityka interwencji z zatwierdzonymi interwencjami symulowanymi podczas testu napełniania pożywką.
58. Data przydatności podczas używania wszelkich roztworów luzem wykorzystywanych jako składnik (np. torba wlewów pozajelitowych lub fiolka środka cytotoksycznego) powinna być uzasadniona. Wszelkie pojemniki z niezakonserwowanymi produktami użytymi jako materiały wyjściowe nie mogą być używane dłużej niż 24 godziny po pierwszym otwarciu. W każdym czasie należy je chronić przed skażeniem lub zepsuciem.
59. Sterylne składniki jednorazowego użytku, takie jak filtry, igły, rurki itp. nie powinny być używane ponad jedną sesję roboczą i należy je usunąć na koniec każdego dnia lub sesji.
60. W przypadku wielokrotnego napełniania pojemników należy przeprowadzić testy integralności filtra dla każdej serii oraz dołożyć staranności, aby zapewnić nieprzekroczenie wydajności filtra przez produkty posiadające wysokie obciążenie biologiczne lub poprzez filtrację nadmiernych objętości. Filtr powinien być odpowiedni dla produktu.
61. Przeniesienie materiałów na stanowisko pracy w klasie A odbywa się raczej w drodze dezynfekcji lub odkażania niż sterylizacji i dlatego konieczne jest posiadanie pisemnej, zwalidowanej Standardowej Procedury Operacyjnej dla tego procesu. Bardzo istotne jest zwalidowanie tej metody za pomocą praktycznych badań, które wykażą skuteczne usunięcie żywych organizmów ze wszystkich powierzchni.



Spryskiwanie sprayem i wycieranie uważa się za bardziej skuteczne niż samo spryskiwanie sprayem w celu odkażenia powierzchni.

62. Zaleca się raczej nabywanie produktów luzem poddanych napromieniowaniu gamma lub sterylnych komponentów opakowanych dwu-trzykrotnie niż spryskiwanie wielu pojedynczych składników w obszarach klasy A (np. opakowania strzykawek).
63. Procedura czyszczenia powinna również skutecznie usuwać wszelkie pozostałości z powierzchni na stanowiskach pracy.

## USTĘP 5

### Kontrola jakości

64. Wszelkie materiały wyjściowe, składniki i materiały opakowaniowe muszą, przed wykorzystaniem, zostać poddane kontroli wizualnej, aby upewnić się, że są zgodne z wymaganą specyfikacją.
65. Jeżeli materiały wyjściowe są produktami leczniczymi dopuszczonymi do obrotu, badanie ich przed użyciem zazwyczaj nie jest konieczne, jednakże w odniesieniu do niektórych materiałów, takich jak radiofarmaceutyki, pewne badania mogą być wymagane.
66. Zakłada się, że jeżeli produkt jest sporządzany dla indywidualnego pacjenta, nie jest wymagane badanie produktu końcowego, za wyjątkiem radiofarmaceutyków, gdzie aktywność jest mierzona dla każdej dawki.
67. Zakres, w jakim wykonywane są fizyczne, chemiczne i mikrobiologiczne badania kontroli jakości powinien być zdefiniowany na podstawie oceny ryzyka (por. Rozdział 5.4 Głównej Części niniejszego Przewodnika) i powinien spełniać wymagania podane w Rozdziale 6 Głównej Części niniejszego Przewodnika.
68. Próbkę do przeprowadzenia analiz fizycznych, chemicznych i mikrobiologicznych mogą pochodzić z:
- niewykorzystanych produktów
  - dotychczasowych próbek, które zostały specjalnie przygotowane
  - próbek pobranych w trakcie procesu na koniec procedury mieszania składników przed końcowym zamknięciem i przed usunięciem ze strefy krytycznej.

69. Nie ma konieczności prowadzenia badania mikrobiologicznego dla każdej partii. W takim przypadku, alternatywnie dopuszcza się regularne prowadzenie programu analizy mikrobiologicznej dla dawek sporządzonych przez pewien okres czasu lub regularny program napełniania pożywką (np. walidacja procesu przy użyciu pożywki bulionowej).
70. Wszelkie wzrosty należy zbadać i udokumentować w raporcie odchyień.
71. Pobieranie próbek z końcowego pojemnika, po zakończeniu sporządzania i przed wydaniem może stanowić zagrożenie dla czystości produktu i dlatego nie jest zalecane. Jednakże, pojemniki zamknięte metodą zatapiania, np. ampułki szklane lub plastikowe powinny być w 100% poddawane badaniom na szczelność.
72. Laboratorium wykonujące badania powinno posiadać pełną wiedzę na temat warunków technicznych i wymogów sporządzania sterylne, powinno posiadać zwalidowane metody analityczne badania produktów i próbek. Osoba Odpowiedzialna powinna zapewnić, że laboratorium wykonujące badania ma obszerną wiedzę w zakresie mikrobiologii i że systemy zapewnienia jakości są regularnie przeglądane. Laboratoria mieszczące się poza własną jednostką powinny być regularnie audytowane.
73. Metody analityczne powinny być powtarzalnr i powinny być właściwie walidowane.

## USTĘP 6

### Monitoring

74. Dodatkowo do symulacji napełniania pożywką (por. Rozdział 4) prowadzony jest monitoring w celu zapewnienia, że proces, personel i instalacje funkcjonują pod kontrolą. Monitoring składa się z czynności kwalifikacyjnych (klasyfikacja „w spoczynku”) i środowiskowego monitoringu w czasie pracy (monitoring środowiskowy „w działaniu”). Głównym kryterium, stanowiącym podstawę do oceny obszarów do sporządzania sterylne powinno być ryzyko mikrobiologicznego zanieczyszczenia produktu. Jednakże, z powodu nieprecyzyjności i różnorodności związanej z metodami badania mikrobiologicznego, zaleca się uzupełnienie kontroli środowiska mikrobiologicznego o bardziej praktyczny monitoring fizyczny.
75. Należy, w oparciu o analizę ryzyka, zdefiniować zakres w jakim jest prowadzony monitoring. (por. Rozdział 5.4 Głównej Części niniejszego Przewodnika). Niniejszy ustęp zawiera zalecenia dotyczące częstotliwości monitoringu. Jeżeli lokalne

procedury różnią się od niniejszych zaleceń, muszą zawierać szczegółowe uzasadnienie.

Dodatkowo, do czynników ryzyka podanych w Rozdziale 5.4 Głównej Części niniejszego Przewodnika należy zaliczyć następujące okoliczności mogące powodować zwiększoną częstotliwość monitorowania (tj. częstszego niż zaleca się w niniejszym ustępie):

- wykryte odchylenia (np. wyniki monitoringu poza specyfikacją)
- zmiany
- interwencje w środowisko (np. prace budowlane)
- podwyższone obciążenie pracą (więcej czynności operacyjnych do obserwacji)

Potencjalne okoliczności mogące uzasadnić zmniejszoną częstotliwość monitorowania (tj. rzadziej niż zaleca się w niniejszym ustępie) obejmują:

- używanie zamkniętych systemów w trakcie sporządzania
- natychmiastowe wykorzystanie sporządzonych produktów
- końcowa sterylizacja produktu
- zmniejszone obciążenie pracą (mniej czynności operacyjnych do obserwacji)

76. Należy zwrócić uwagę wszystkich odpowiednich pracowników na pisemne raporty z badań wskazujące na istotność wyników i zalecane działania. Należy zachować pełne zapisy, aby można było się do nich odwołać w przyszłości.

Klasyfikacja „w spoczynku”

77. Wszystkie obszary związane z procesem sterylnego sporządzania powinna ocenić Osoba Odpowiedzialna pod kątem ich zgodności z odpowiednią klasą czystości powietrza „w spoczynku”:

- a) przy zamówieniu
- b) po zmianach lub procedurach konserwacyjnych
- c) rutynowo w uzgodnionej częstotliwości

## 78. Testy klasyfikacyjne

Zalecane częstotliwości testów klasyfikacyjnych (Tabela 6.1)

Komory przepływu laminarnego (LFCs) / Komory typu BSC (BSCs)	
Liczenie cząsteczek	Co roku
Wymiany powietrza w pomieszczeniu na godzinę	Co roku
Prędkości powietrza na stanowiskach pracy	Co roku
Kontrole integralności filtra HEPA	Co roku
Izolatory:	
Testy funkcjonalne alarmu izolatora	Co roku
Test szczelności izolatora	Co roku
Kontrole integralności filtra HEPA	Co roku

### Monitoring środowiskowy „w działaniu”

79. Regularny monitoring środowiska, procesu i gotowego produktu stanowi niezbędną część zapewnienia jakości wszystkich sporządzanych produktów sterylnych. Standardy i wskazówki są dostępne dla wielu aspektów fizycznych i mikrobiologicznych (por. PIC/S i Przewodnik EU GMP dla produkcji przemysłowej). Osoba Odpowiedzialna i personel kluczowy powinny rozumieć te dokumenty i sięgać do nich ze szczególnym uwzględnieniem fragmentów dotyczących przetwarzania sterylnego.
80. Szczególną wagę należy przywiązywać do uzyskania znaczących wyników, monitorowania trendów i ustalania standardów „zakładowych” i limitów działania. Informacje należy ocenić aktywnie i fachowo, a nie jedynie odłożyć do akt w celach dokumentacyjnych.
81. Każda jednostka powinna mieć program badań okresowych (np. co sesję, codziennie, co tydzień, co miesiąc, co kwartał i co rok) z wszystkimi wynikami udokumentowanymi i zachowanymi do kontroli. Jako wskazówka zalecane częstotliwości monitorowania fizycznego i mikrobiologicznego zostały przedstawione w Tabelach 6.2 i 6.3. Optymalna częstotliwość badań będzie zależała od poszczególnych jednostek i podejmowanych czynności. Program monitoringu powinien potwierdzać, że środowisko spełnia odpowiednie standardy. Nie zastępuje on ciągłej czujności operatorów w zapewnianiu prawidłowego funkcjonowania sprzętu.

## 82. Monitoring fizyczny

Zalecane częstotliwości monitoringu fizycznego (Tabela 6.2)

Komory przepływu laminarnego (LFCs) / Komory typu BSC (BSCs)	
Zróżnicowanie ciśnienia między pomieszczeniami	Przed rozpoczęciem pracy, zazwyczaj codziennie
Zróżnicowania ciśnienia w filtrach HEPA (stanowisko pracy)	Przed rozpoczęciem pracy, zazwyczaj codziennie
Liczenie cząsteczek	Co kwartał w stanie operacyjnym
Izolatory:	
Zróżnicowania ciśnienia w filtrach HEPA	Przed rozpoczęciem pracy, zazwyczaj codziennie
Integralność rękawicy izolatora	Sprawdzanie wzrokowe co sesję
Test „trzymania” ciśnienia przez izolator (z załączonymi rękawicami)	Co tydzień

## 83. Monitoring mikrobiologiczny

Zalecane częstotliwości monitoringu mikrobiologicznego (Tabela 6.3)

	Bezpośrednie środowisko pracy (strefa o Stopniu A)	Środowisko zaplecza
Płytki sedymentacyjne	Co sesję roboczą	Co tydzień
Palce rękawiczek	Na koniec każdej sesji roboczej	Na koniec każdej sesji roboczej
Próbki powierzchni (gaziki lub płytki kontaktowe)	Co tydzień	Co miesiąc
Próbki powietrza	Co kwartał	Co kwartał

Należy zauważyć, iż w przypadku, gdy nie prowadzi się badań laboratoryjnych produktu końcowego, monitoring mikrobiologiczny odgrywa niezwykle istotną rolę w zakresie potwierdzenia, iż jest małe prawdopodobieństwo zanieczyszczenia produktu. Wiele produktów stosuje się zanim wyniki badań mikrobiologicznych związanych z ich sporządzeniem są znane. Pierwszą wskazówką, iż doszło do zanieczyszczenia na stanowisku pracy może być również wystąpienie u pacjenta gorączki lub posocznicy. Częste monitorowanie i szybkie raportowanie wyników Osobie odpowiedzialnej powinno pomóc zredukować tę ewentualność.

## Granice badania w odniesieniu do monitoringu

84. Wyniki badania mikrobiologicznego wymagają bardzo starannej analizy w celu objaśnienia istniejących trendów. Względna nieprecyzyjność wykorzystywanych metod i zaobserwowane niskie poziomy zanieczyszczeń nie pozwalają na łatwą interpretację. Należy ustalić ostrzegawcze lub alarmowe poziomy będące w zakresie granic wskazówek podanych w Tabelach 6.4 i 6.5 opartych na wymaganiach podanych w Załączniku 1 PIC/S i przewodniku EU GMP dla produkcji przemysłowej i w EN/ISO14644. Przekraczanie poziomów ostrzegawczych w odizolowanych przypadkach może nie wymagać więcej czynności niż sprawdzenie systemów kontrolnych. Jednakże częstotliwość, z jaką granica jest przekraczana, należy zbadać.. Jeżeli częstotliwość jest wysoka lub wykazuje trend wzrostowy należy podjąć działania naprawcze.

## 85. Monitoring fizyczny

Granice monitoringu fizycznego kontrolowanych obszarów i urządzeń (Tabela 6.4)

Klasa	Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/ m <sup>3</sup> o wymiarze równym lub większym niż podane w tabeli				Wymiany powietrza (liczba na godzinę)	Prędkość przepływu powietrza (m/s + - 20%)	Różnica ciśnienia w odniesieniu do przyległego pomieszczenia niższej klasy (Pa)
	W spoczynku		W działaniu				
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm			
A	3 520	20	3 520	20	N/D	0,45 HLF 0,30 VLF	N/D LFC >15 Izolator
B	3 520	29	352 000	2 900	>20	N/D	>10
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	>20	N/D	>10
D	3 520 000	29 000	nieokreślona	nieokreślona	>10	N/D	>10

Uwagi:

N/D = nie dotyczy

LFC = komora z przepływem laminarnym

HLF = poziomy przepływ laminarny; VLF = pionowy przepływ laminarny

W celu klasyfikacji obszaru klasy A minimalna objętość próby pobieranej w każdym punkcie pomiarowym powinna wynosić 1m<sup>3</sup>. Zapewni to, że proces klasyfikacji nie

zostanie zakłócony nieprawdziwymi obliczeniami związanymi z hałasem elektronicznym, światłem rozproszonym itp. Dla klasy A maksymalna dopuszczalna liczba cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  jest określona przez wymagania normy ISO dla klasy 4.8. Dla klasy B obowiązuje limit normy ISO klasy 5 dla obu wymiarów cząstek. W klasie C obowiązuje odpowiednio limit klasy 7 i 8 według normy ISO. Dla klasy D liczba cząstek powinna odpowiadać wymaganiom normy ISO klasy 8. Wymagania EN ISO 14644-1 określają metodologię co do minimalnej liczby punktów poboru próbek, jak i wielkości próby w oparciu o limity cząstek o największym wymiarze dla danej klasy oraz metody oceny otrzymanych danych.

Podczas klasyfikacji powinny być używane przenośne liczniki cząstek z krótkimi połączeniami pomiędzy elementem próbkującym i analizującymi, ze względu na relatywnie większy współczynnik osadzania cząstek  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  w zdalnych systemach próbkowania z długimi połączeniami. W systemach jednokierunkowego przepływu powietrza powinny być używane izokinetyczne głowice próbkujące.

Klasyfikacja „w działaniu” może być przeprowadzona podczas normalnych operacji produkcyjnych, operacji symulowanych lub podczas testów napełniania pożywką przy symulacji „najgorszego przypadku”. Wymagania PN-EN ISO 14644-2 określają wytyczne dotyczące badań, mających na celu wykazanie ciągłej zgodności z wymaganiami założonej klasy czystości.

## 86. Monitoring mikrobiologiczny

Zalecane granice monitoringu mikrobiologicznego czystych obszarów w działaniu  
(Tabela 6.5)

Klasa	Zalecane limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych (a)			
	Próbka powietrza (cfu/m <sup>3</sup> )	Płytki sedymentacyjne, średnica 90 mm (cfu/4 godziny) b)	Płytki odciskowe średnica 55mm (cfu/płytkę)	odciski palców (dłoń w rękawiczce z 5 palcami) cfu/rękawiczkę
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Uwagi:

- (a) wartości średnie
- (b) poszczególne płytki sedymentacyjne mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny.



## ZAŁĄCZNIK 2

### WSKAZÓWKI DOTYCZĄCE STANDARDÓW WYMAGANYCH DLA SPORZĄDZANIA NIESTERYLNYCH PŁYNÓW, KREMÓW I MAŚCI

#### Wstęp

1. Niniejszy Załącznik stanowi uzupełnienie głównej części niniejszego Przewodnika i precyzuje ogólne zasady tam opisane dotyczące sporządzania niesterylnych płynów, kremów i maści. W przypadku produkcji pojedynczych pojemników do natychmiastowego użycia można rozważyć zmniejszenie niektórych z poniższych wymagań.

#### Zasada

2. Płyny, kremy i maści mogą być podczas sporządzania szczególnie podatne na zanieczyszczenia mikrobiologiczne i inne. Dlatego należy podjąć specjalne środki w celu zapobiegnięcia zanieczyszczeniom.

#### Pomieszczenia i sprzęt

3. Zaleca się używanie zamkniętych systemów dla przetwarzania i przenoszenia w celu ochrony produktu przed zanieczyszczeniem. Obszary produkcyjne, gdzie eksponowane są produkty lub otwarte czyste pojemniki, powinny być co do zasady skutecznie wentylowane przefiltrowanym powietrzem.
4. Nie powinno się wykorzystywać obszarów produkcyjnych do innych czynności.
5. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia, m.in:
  - a) Używanie dedykowanej odzieży i nakryć głowy.
  - b) W przypadku operacji z otwartym produktem zaleca się noszenie rękawiczek. Należy także zapewnić lokalną filtrację powietrza.
  - c) Niezwłoczne czyszczenie wykorzystywanego sprzętu.
  - d) Po wyczyszczeniu, sprzęt mający kontakt z produktem należy przemywać wodą oczyszczoną lub wodą do iniekcji lub irygacji w pojemnikach. Woda powinna zostać użyta w przeciągu 24 godzin od otwarcia.

- e) Należy upewnić się, że zostały usunięte pozostałości środków czyszczących i odkażających (np. podchloryny).
  - f) Należy zapewnić, że sprzęt jest czysty i suchy przed magazynowaniem.
  - g) Należy starannie przechowywać wyczyszczony sprzęt.
  - h) Należy zapewnić, aby wszelkie materiały wnoszone na obszar produkcji były czyste.
  - i) Odkazanie krytycznych powierzchni alkoholem przed ich użyciem.
  - j) Sprawdzanie pojemników i pokrywek w celu upewnienia się, że są czyste i suche przed użyciem.
  - k) Nie należy ponownie używać pojemników stanowiących opakowanie produktu końcowego.
  - l) Należy używać mopów i ścierek wykonanych z materiałów, które nie uwalniają włókien. Nie powinny one być używane do czyszczenia innych powierzchni, a jeżeli są używane ponownie, powinny być odkażane każdego dnia.
  - m) Jeżeli w obszarze sporządzania produktu w tym samym czasie wykonywana jest więcej niż jedna czynność, należy te czynności odpowiednio oddzielić aby zapobiec zanieczyszczeniom krzyżowym i pomyłkom. Należy tego dokonać na podstawie oceny ryzyka.
  - n) Zaleca się używanie dedykowanego sprzętu do silnych substancji, penicylin, cefalosporyn, środków odkażających, cytotoksyn, środków przeciwko ekopasożytom i innych substancji, które są bardzo niebezpieczne lub trudne do usunięcia.
6. Zbiorniki, pojemniki, rury i pompy powinny być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby można je było łatwo wyczyścić i w razie konieczności odkazić. W szczególności sprzęt powinien zawierać jak najmniej ślepych zaułków lub miejsc, w których pozostałości mogą się zbierać i przyspieszać wzrost flory bakteryjnej.
7. Zawsze, gdy jest to możliwe, należy unikać używania aparatury szklanej. Materiałem z wyboru dla części mających kontakt z produktem jest często wysokiej jakości stal nierdzewna. W przypadku używania szklanego sprzętu, powinno się sprawdzić go pod kątem uszkodzeń przed i po użyciu.

## Produkcja

8. Należy określić i monitorować chemiczną i mikrobiologiczną jakość wody użytej w produkcji.

Powinna być określona zgodnie z „Notą przedstawiającą wskazówkę dotyczącą jakości wody do użytku farmaceutycznego” wydaną przez Europejską Agencję Leków (EMA) i spełniać wymogi farmakopei.

W przypadku używania odpowiednio certyfikowanej sterylnej wody butelkowanej do iniekcji lub irygacji, nie ma potrzeby przeprowadzania testów mikrobiologicznych czy chemicznych. Dla rutynowego monitoringu systemów wodnych należy okresowo zapisywać ogólne testy, takie jak obciążenie biologiczne (całkowita liczba zdolnych do życia drobnoustrojów tlenowych), przewodność właściwa, całkowita zawartość węgla organicznego (TOC) lub inne porównywalne odczyty (okresowo co tydzień). Co 3 miesiące należy przeprowadzać specyficzną analizę chemiczną. Należy dołożyć staranności przy konserwacji systemów wodnych w celu uniknięcia ryzyka rozrostu bakteryjnego. W celu upewnienia się, iż środek odkażający został skutecznie usunięty, po każdym chemicznym odkażaniu systemu wodnego należy przeprowadzić płukanie według pisemnej, zatwierdzonej procedury.

9. Materiały, które stwarzają potencjalne zagrożenie oddzielania się włókien lub innych substancji zanieczyszczających, jak karton lub eksponowane nieobrobione drewno, nie powinny znajdować się w strefach, gdzie znajduje się otwarty produkt lub czyste pojemniki.
10. Podczas napełniania należy zwracać uwagę na utrzymywanie jednorodności mieszanin, zawiesin itp.. Procesy mieszania i napełniania powinny być zwalidowane, a czasy i prędkości mieszania należy zapisywać. W celu zapewnienia utrzymania jednorodności, szczególną uwagę należy zwrócić na początku i końcu procesu napełniania, a także po każdym zatrzymaniu linii.
11. Zaleca się pakowanie produktu tak szybko, jak jest to możliwe (tego samego dnia). Jeżeli produkt gotowy nie jest natychmiast pakowany, należy określić dla niego warunki przechowywania oraz maksymalny okres przechowywania.
12. Na podstawie oceny ryzyka (por. Rozdział 5.4 Głównej Części niniejszego Przewodnika) należy zdefiniować zakres fizycznych, chemicznych i mikrobiologicznych badań kontroli jakości. Jeżeli jest to możliwe, przed zwolnieniem próbki gotowego produktu powinny być zbadane wzrokowo.

13. Należy ustalić i uzasadnić daty przydatności (zużyć do) dla produktów w zamkniętych pojemnikach. Po otwarciu pojemnika konieczne może okazać się określenie daty przydatności produktu w trakcie stosowania.

## Źródła

- (1) PIC/S Guide PE 009: Przewodnik dotyczący Dobrej Praktyki Wytwarzania Produktów Leczniczych -> <http://www.picscheme.org>
- (2) Eudralex tom 4 – Produkty lecznicze dla użytku ludzkiego i weterynaryjnego: Przewodnik UE dotyczący Dobrej Praktyki Wytwarzania -> <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex>
- (3) ICH Guide Q9: Zarządzanie Ryzykiem Jakości, Międzynarodowa Konferencja w sprawie Harmonizacji Wymogów Technicznych dla Rejestracji Leków dla Ludzi (ICH), Genewa -> <http://www.ich.org>
- (4) EN/ISO 14644: Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane, Europejski Komitet Standaryzacji (CEN), Bruksela -> <http://www.cen.eu>
- (5) Alison M. Beaney (redaktor): Zapewnienie jakości usług sporządzanie aseptycznego, 4 wydanie, Londyn, Pharmaceutical Press, 2006 -> <http://www.pharmpress.com>
- (6) Nota przedstawiająca wskazówkę dotyczącą jakości wody do użytku farmaceutycznego, Europejska Agencja Oceny Leków (EMA), Londyn -> <http://www.emea.europa.eu>

## Historia rewizji

Data	Numer wersji	Przyczyny rewizji
1 kwietnia 2008 r.	PE 010-2	Korekta błędu drukarskiego w paragrafie 54 Załącznika 1
1 października 2008 r.	PE 010-3	Korekta błędu drukarskiego w paragrafie 85 Załącznika 1