

Wykład I

Kwalifikacja Pomieszczeń

- Podstawy prawne,
- Przewodniki,
- Klasyfikacja pomieszczeń,
- Metodyka badań.



PROGRAM SZKOLENIA

Wykład 1

- Wymagania prawne związane z kwalifikacją pomieszczeń.
- Standardy, normy.
- Klasyfikacja pomieszczeń.
- Metodologia Badań i testy.

Wykład 2

- Dokumentacja związana z kwalifikacją.
- Zakres testów kwalifikacyjnych.
- Dokumentowanie wyników.



WSTĘP

Podstawy prawne w zakresie pomieszczeń:

- 1) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 Listopada 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (z późniejszymi zmianami)
- 2) Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów
- 3) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 Listopada 2006 r. W sprawie wymagań fachowych i sanitarnych dla banków tkanek i komórek (Dz. U. Nr 218 Poz 1598)



WSTĘP

Podstawy prawne zobowiązujące producentów leków, substancji czynnych i pomocniczych oraz dystrybutorów i procesu logistycznego związanego z produkcją i obrotem środkami farmaceutycznymi:

1. GMP (Dobra Praktyka Wytwarzania),
2. GDP (Dobra Praktyka Dystrybucyjna),
3. GLP (Dobra Praktyka Laboratoryjna),

Dotyczą również innych podmiotów świadczących usługi na podstawie umów i zleceń.

Należą tu usługi transportowe, użyczenia pomieszczeń wykonywania pomiarów i kwalifikacji.



Podstawowe pojęcia

- Kwalifikacja – działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników (kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji);
- Walidacja – udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników spełniających określone kryteria akceptacji



Podstawy prawne zobowiązujące Banki Tkanek i Komórek w zakresie pomieszczeń

- 1) Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów

Art. 2 ust. 35

35) przechowywanie – utrzymywanie komórek, tkanek lub narządów we właściwych i odpowiednio kontrolowanych warunkach do chwili ich przeszczepienia lub zastosowania u ludzi;

Art. 26 ust. 3 punkt 2

2) posiada pomieszczenia i urządzenia odpowiadające wymaganiom fachowym i sanitarnym określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 27 ust. 7;

Art. 32 punkt 3

3) zapewnić, aby wszystkie czynności związane z przechowywaniem tkanek i komórek były przeprowadzane w warunkach kontrolowanych właściwych dla każdej czynności.



Podstawy prawne zobowiązujące Banki Tkanek i Komórek w zakresie pomieszczeń

1) Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów

Art. 27 ust. 7

7. Minister właściwy do spraw zdrowia określi, w drodze rozporządzenia, wymagania fachowe i sanitarne dla banków tkanek i komórek, uwzględniając zakres wykonywanych czynności i mając na uwadze bezpieczeństwo zdrowotne dawców i biorców.



Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 Listopada 2006 r. w sprawie wymagań fachowych i sanitarnych dla banków tkanek i komórek

§ 1. 1. Bank tkanek i komórek powinien stanowiący samodzielny budynek lub zespół budynków.

2. Dopuszcza się lokalizowanie banku tkanek i komórek w budynku o innym przeznaczeniu, pod warunkiem oddzielenia jego pomieszczeń od pomieszczeń innych użytkowników budynku.

§ 2. 1. Pomieszczenia banku tkanek i komórek nie powinny znajdować się poniżej poziomu terenu urządzonego przy budynku.

2. Dopuszcza się lokalizowanie pomieszczeń, w tym przeznaczonych do użytku osób, poniżej poziomu terenu urządzonego przy budynku, pod warunkiem uzyskania zgody właściwego państwowego inspektora sanitarnego.

§ 3. Kształt i powierzchnia pomieszczenia powinny umożliwiać prawidłowe rozmieszczenie, zainstalowanie i użytkowanie wymaganych urządzeń, aparatury i sprzętu.

§ 4. 1. W przypadku konieczności zastosowania sufitów podwieszonych w pomieszczeniach o podwyższonych wymaganiach higienicznych powinny one być wykonane w sposób zapewniający całkowitą szczelność i gładkość powierzchni.





Ongeno



Ongeno

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 Listopada 2006 r. w sprawie wymagań fachowych i sanitarnych dla banków tkanek i komórek

2. Pomieszczeniami o podwyższonych wymaganiach higienicznych, o których mowa w ust. 1, są w szczególności pomieszczenia przetwarzania komórek i tkanek oraz pomieszczenia przeznaczone do pobierania i przetwarzania komórek krwiotwórczych krwi obwodowej i krwi pępowinowej oraz hodowli komórek.

§ 5. 1. Podłogi powinny być wykonane z materiałów trwałych o powierzchniach gładkich, antypoślizgowych, zmywalnych, nienasiąkliwych i odpornych na działanie środków myjąco-dezynfekcyjnych.

§ 6. Połączenie ścian z podłogami powinno zostać wykonane w sposób umożliwiający jego mycie i dezynfekcję.

§ 7. 1. W banku tkanek i komórek mogą być instalowane drzwi przesuwne, obrotowe oraz wahadłowe przeziernie, pod warunkiem spełnienia wymagań prawa budowlanego w zakresie przepisów o drogach ewakuacyjnych.

2. Konstrukcja drzwi przesuwnych powinna zapewniać ich szczelność oraz umożliwiać dezynfekcję drzwi wraz z prowadnicami.





Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 Listopada 2006 r. w sprawie wymagań fachowych i sanitarnych dla banków tkanek i komórek

§ 8. 1. Jeżeli orientacja okien pomieszczeń przeznaczonych do pobytu ludzi może powodować nadmierne naświetlenie tych pomieszczeń, powinny być zainstalowane urządzenia zabezpieczające przed nadmierną penetracją promieni słonecznych i przegrzewaniem.

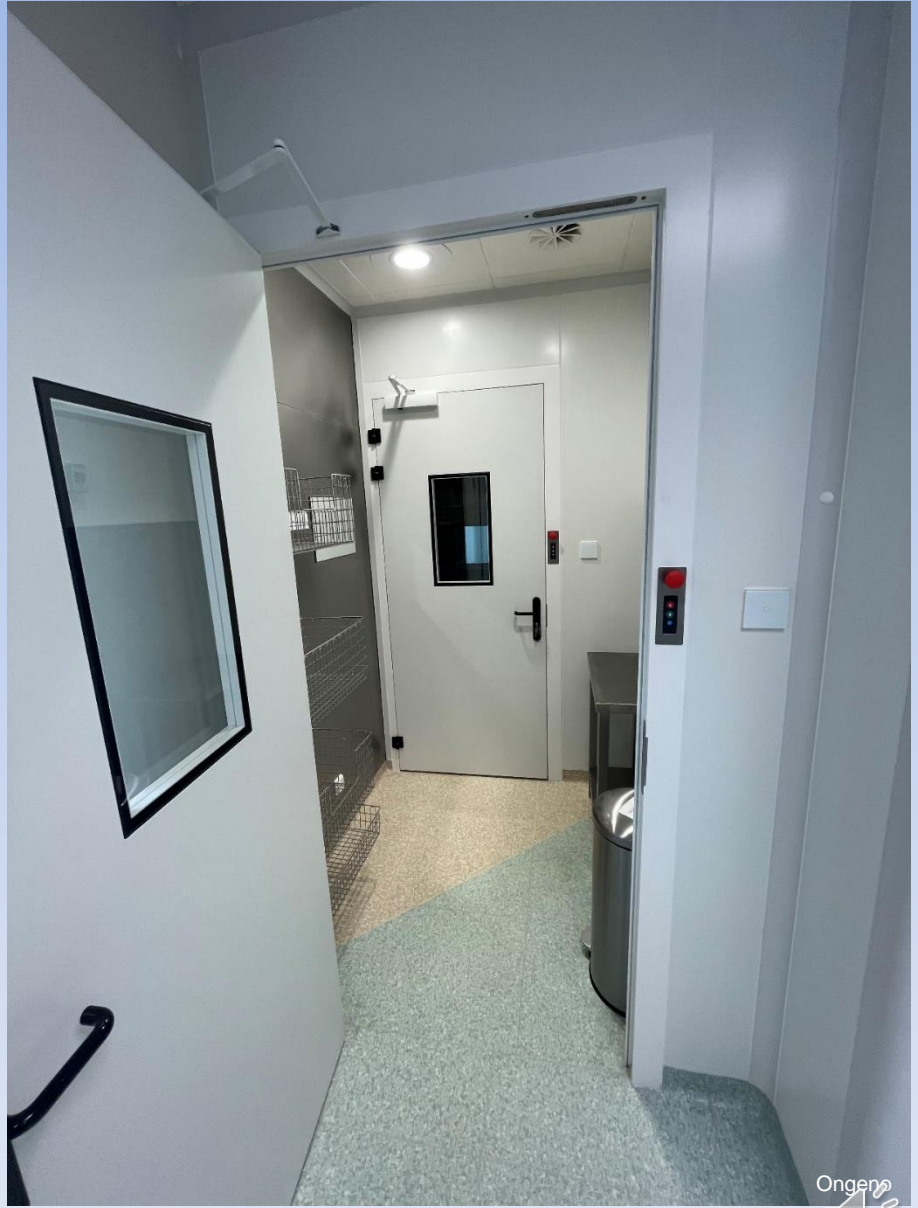
2. Urządzenia, o których mowa w ust. 1, muszą być łatwe do utrzymania w czystości oraz nie mogą powodować gromadzenia się w nich zanieczyszczeń.

§ 9. ściany wokół umywalek i zlewozmywaków powinny być wykończone w sposób zabezpieczający ścianę przed zawilgoceniem.

§ 10. 1. W pomieszczeniach przetwarzania komórek i tkanek oraz pomieszczeniach przeznaczonych do pobierania i przerobu komórek krwiotwórczych krwi obwodowej i krwi pępowinowej oraz hodowli komórek należy stosować wentylację nawiewno-wyiewną lub klimatyzację zapewniającą klasy czystości powietrza, o których mowa w § 17.

2. Jeżeli pobieranie, przetwarzanie i testowanie tkanek i komórek odbywa się w układzie zamkniętym, to nie stosuje się przepisów ust. 1 i § 17.





Technologia izolatora – układ zamknięty

Izolator – jednostka poddana dekontaminacji, zewnętrzną strefą roboczą spełniającą wymagania dla klasy A, która zapewnia *bezkompromisowe*, ciągłe izolowanie jej wnętrza od środowiska zewnętrznego (np. Otaczającego powietrza w pomieszczeniu czystym i personelu).



Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 Listopada 2006 r. w sprawie wymagań fachowych i sanitarnych dla banków tkanek i komórek

3. Instalacje i urządzenia wentylacji mechanicznej i klimatyzacji powinny podlegać okresowemu czyszczeniu zgodnie z zaleceniami producenta, nie rzadziej niż co 24 miesiące. Dokonanie tych czynności powinno być udokumentowane.

§ 12. 1. Układ funkcjonalny banku tkanek i komórek powinien zapewniać:

- 1) ciągi funkcjonalne w zakresie czynności związanych z odbiorem, rejestracją, znakowaniem, gromadzeniem, przetwarzaniem, testowaniem, sterylizacją, przechowywaniem i dystrybucją tkanek i komórek;
- 2) umieszczenie śluz osobowych i materiałowych pomiędzy pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza, gwarantujące utrzymanie tych klas czystości.



Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 Listopada 2006 r. w sprawie wymagań fachowych i sanitarnych dla banków tkanek i komórek

§ 17. 1. Klasy czystości powietrza określa się dla poszczególnych procesów związanych z odbiorem, rejestracją, znakowaniem, gromadzeniem, przetwarzaniem, testowaniem, sterylizacją, przechowywaniem i dystrybucją tkanek i komórek.

2. Tkanki lub komórki przeznaczone do przeszczepiania, które nie są poddawane końcowej sterylizacji, a ich przetwarzanie i pakowanie odbywa się w kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym, muszą być przetwarzane i pakowane w środowisku czystości bakteriologicznej powietrza klasy A w rozumieniu przepisów, o których mowa w art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.1)).

3. Przetwarzanie i pakowanie tkanek i komórek przeznaczonych do przeszczepiania podlegających końcowej sterylizacji musi odbywać się co najmniej w środowisku czystości powietrza klasy D w rozumieniu przepisów, o których mowa w art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne.

4. Odstępstwa od warunków, o których mowa w ust. 2, mogą występować w przypadku, gdy ekspozycja na środowisko o zalecanej klasie czystości powietrza wywiera szkodliwy wpływ na właściwości tkanek i komórek lub gdy zastosowana technologia uniemożliwia zachowanie tej klasy czystości powietrza.



Struktura aktów prawnych i innych wytycznych

USTAWA PRAWO FARMACEUTYCZNE

Rozporządzenie GMP/ GDP/ GLP

21 CFR 11

Aneks 1

**Przewodnik ISPE
GAMP**

Aneks 15

Literatura

Normy ISO

Periodyki

Wytyczne WHO oraz PIC/S

Materiały szkoleniowe

WYMAGANIA GMP

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 09 listopada 2015 r. (z późn. zm.) **w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania**

§ 1. Rozporządzenie określa:

- 1) ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku nr 1 do rozporządzenia;
- 2) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych zawarte w załączniku nr 2 do rozporządzenia;
- 3) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania substancji czynnych wykorzystywanych w produktach leczniczych zawarte w załączniku nr 3 do rozporządzenia;
- 4) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczące dokumentacji związanej z wytwarzaniem zawarte w załączniku nr 4 do rozporządzenia;
- 5) dodatkowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku nr 5 do rozporządzenia.
- 6) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawarte w załączniku nr 6 do rozporządzenia.



OGÓLNE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA

9. Pomieszczenia i urządzenia, w których wytwarza się produkty lecznicze, są rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, zainstalowane i konserwowane odpowiednio do wykonywanych operacji, do których są przeznaczone.
10. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i konstrukcja pomieszczeń uwzględniają konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełniania pomyłek oraz umożliwiają skuteczne czyszczenie i konserwację, w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczeń innym materiałem lub produktem, zwanym dalej „zanieczyszczeniem krzyżowym”, oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktów.
11. Pomieszczenia i urządzenia przeznaczone do wytwarzania, które mają istotny wpływ na jakość produktów, podlegają odpowiedniej kwalifikacji i walidacji.



Załącznik nr 2

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wytwórca zapewni, że produkty lecznicze przez niego wytwarzane są odpowiednie do ich przewidzianego zastosowania, spełniają wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu albo pozwolenia na prowadzenie badania klinicznego i nie narażają pacjentów na ryzyko związane z niedostatecznym bezpieczeństwem stosowania, nieodpowiednią jakością lub skutecznością. Odpowiedzialność za realizację tych celów jakościowych spoczywa na kierownictwie wytwórni i wymaga udziału oraz zaangażowania osób zatrudnionych w różnych działach i na różnych szczeblach organizacyjnych wytwórni, a także dostawców i dystrybutorów. Aby w sposób rzetelny osiągnąć taki cel jakościowy, szczegółowo opracowuje się i prawidłowo wdraża Farmaceutyczny System Jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości. Taki system powinien być w pełni udokumentowany, a jego skuteczność monitorowana. Wszystkie elementy Farmaceutycznego Systemu Jakości powinny funkcjonować w oparciu o wystarczającą liczbę pracowników o odpowiednich kompetencjach oraz **odpowiednie pomieszczenia, urządzenia i instalacje. Wytwórca i Osoba Wykwalifikowana ponoszą także odpowiedzialność prawną**



Załącznik nr 2

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Dobra Praktyka Wytwarzania produktów leczniczych

3) są zapewnione niezbędne elementy wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, w szczególności:

- a) odpowiednio wykwalifikowani i przeszkoleni pracownicy,
- b) odpowiednie pomieszczenia i przestrzeń,**
- c) odpowiednie urządzenia i ich obsługa,
- d) właściwe materiały, pojemniki i etykiety,
- e) zatwierdzone procedury i instrukcje, zgodnie z Farmaceutycznym Systemem Jakości,
- f) Odpowiednie warunki magazynowania i transportu;**

2.1 Wytwórca zatrudnia odpowiednią liczbę pracowników z niezbędnymi kwalifikacjami i doświadczeniem praktycznym. Kierownictwo przedsiębiorstwa określi i zapewni odpowiednie zasoby (**ludzie, środki finansowe, materiały, pomieszczenia i urządzenia**) w celu wdrożenia i utrzymania Systemu Zarządzania Jakością i ciągłego doskonalenia jego skuteczności. Zakres odpowiedzialności spoczywający na poszczególnych pracownikach nie może powodować ryzyka obniżenia jakości.



Załącznik nr 2

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

ROZDZIAŁ 3 POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA

Reguła

Pomieszczenia i urządzenia są rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, przystosowane i konserwowane w sposób odpowiedni do prowadzonych operacji. Ich rozmieszczenie i konstrukcja ma na celu ograniczenie do minimum ryzyka popełnienia błędów oraz umożliwia skuteczne czyszczenie i konserwację, tak aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych, gromadzenia się kurzu i brudu oraz jakiegokolwiek niekorzystnego wpływu na jakość produktów.



Załącznik nr 2

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

POMIESZCZENIA [Wymagania ogólne]

- 3.1 Pomieszczenia powinny być usytuowane w takim otoczeniu, aby w połączeniu ze środkami chroniącymi proces wytwarzania, ograniczyć do minimum ryzyko zanieczyszczenia materiałów lub produktów.
- 3.2 Pomieszczenia powinny być starannie konserwowane, w taki sposób, aby naprawy lub czynności konserwacyjne nie stanowiły zagrożenia dla jakości produktów. Czyszczenie i, jeżeli jest to potrzebne, dezynfekcja, są przeprowadzane zgodnie ze szczegółowymi pisemnymi procedurami.
- 3.3 Oświetlenie, temperatura, wilgotność i wentylacja powinny być odpowiednie i nie powinny wywierać, bezpośrednio bądź pośrednio, ujemnego wpływu na produkty lecznicze w czasie ich wytwarzania i przechowywania oraz na prawidłowe działanie urządzeń.
- 3.4 Pomieszczenia są zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby stworzyć jak najlepszą ochronę przed przedostawaniem się owadów lub innych zwierząt.
- 3.5 Pomieszczenia są zabezpieczone przed wejściem osób nieupoważnionych. Pomieszczenia produkcyjne, magazynowe oraz pomieszczenia kontroli jakości nie mogą służyć jako przejście dla pracowników niewykonujących pracy w tych pomieszczeniach.



Załącznik nr 2

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

3.7 Rozkład pomieszczeń jest zaplanowany w taki sposób, aby umożliwić przebieg produkcji w pomieszczeniach rozmieszczonych w porządku odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom, oraz wymaganym klasom czystości.

3.8 W pomieszczeniach produkcyjnych i magazynach międzyoperacyjnych powinno być wystarczająco dużo miejsca, aby umożliwić uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów, tak aby ograniczyć ryzyko pomylenia różnych produktów leczniczych i ich składników, uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i zredukować do minimum ryzyko pominięcia lub błędnego wykonania któregoś etapu produkcyjnego bądź kontrolnego.

3.9 W pomieszczeniach, w których materiały wyjściowe, bezpośrednie materiały opakowaniowe, produkty pośrednie lub produkty luzem są narażone na kontakt z otoczeniem, wewnętrzne powierzchnie pomieszczeń (ściany, podłogi i sufity) powinny być gładkie, pozbawione rys, pęknięć i otwartych spoin, tak aby nie stanowiły źródła cząstek stałych i być łatwe do skutecznego czyszczenia, a jeżeli to konieczne także do dezynfekcji.

3.10 Rurociągi, punkty oświetleniowe i wentylacyjne oraz inne instalacje powinny być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby nie tworzyły trudnych do czyszczenia miejsc. W miarę możliwości, są one dostępne z zewnątrz pomieszczeń produkcyjnych w celu konserwacji.



Załącznik nr 2

SZCZEGÓŁOWE WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

3.11 Odpływy kanalizacyjne mają odpowiednie wymiary oraz zamknięcia syfonowe. Należy unikać otwartych kanałów, a jeżeli są konieczne, powinny być płytkie, aby ułatwić czyszczenie i dezynfekcję.

3.12 Pomieszczenia produkcyjne są skutecznie wentylowane z zastosowaniem instalacji kontroli parametrów powietrza (obejmującej temperaturę i jeżeli konieczne wilgotność oraz filtrację) odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.

3.13 Ważenie materiałów wyjściowych zwykle odbywa się w oddzielnych, specjalnie do tego zaprojektowanych pomieszczeniach wagowych.

3.15 Pomieszczenia przeznaczone do pakowania produktów leczniczych powinny być specjalnie zaprojektowane i tak rozplanowane, aby uniknąć pomieszania lub zanieczyszczeń krzyżowych.

3.16 Pomieszczenia produkcyjne są dobrze oświetlone, zwłaszcza w miejscach, w których na linii produkcyjnej prowadzona jest kontrola wzrokowa.



Szczegółowe wytyczne Dobrej Praktyki Wytwarzania (Aneksy)

ANEKS I	WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH
ANEKS II	WYTWARZANIE BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH DO STOSOWANIA U LUDZI
ANEKS III	WYTWARZANIE PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH
ANEKS IV	WYTWARZANIE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH NIEBĘDĄCYCH IMMUNOLOGICZNYMI WETERYNARYJNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI
ANEKS V	WYTWARZANIE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH
ANEKS VI	WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH
ANEKS VII	WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH ROŚLINNYCH
ANEKS VIII	POBIERANIE PRÓB MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH I OPAKOWANIOWYCH
ANEKS IX	WYTWARZANIE PŁYNÓW, KREMÓW I MAŚCI
ANEKS X	WYTWARZANIE CIŚNIENIOWYCH, DOZOWANYCH AERAZOLI WZIEWNYCH
ANEKS XI	SYSTEMY SKOMPUTERYZOWANE
ANEKS XII	ZASTOSOWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO W WYTWARZANIU PRODUKTÓW LECZNICZYCH
ANEKS XIII	WYTWARZANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH
ANEKS XIV	WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z KRWI LUB OSOCZA LUDZKIEGO
ANEKS XV	KWALIFIKACJA I WALIDACJA
ANEKS XVI	CERTYFIKACJA I ZWALNIANIE SERII PRZEZ OSOBĘ WYKWALIFIKOWANĄ
ANEKS XVII	ZWALNIANIE PARAMETRYCZNE DO OBROTU
ANEKS XVIII	
ANEKS XIX	PRÓBY REFERENCYJNE I ARCHIWALNE
ANEKS XX	



ANEKS 1 [EU]

Reguła

Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych podlega specjalnym wymaganiom mającym na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz zanieczyszczeń cząstkami stałymi i pyrogenami.

Wiele zależy od umiejętności, wykształcenia i podejścia pracowników zaangażowanych w wytwarzanie produktów sterylnych. Zapewnienie jakości jest szczególnie ważne dla tego procesu wytwarzania i musi ono przebiegać zgodnie z ustalonymi zwalidowanymi procedurami zapewniającymi nadzorowanie procesów technologicznych.

Potwierdzenie osiągnięcia jałowości oraz innych aspektów jakości produktu leczniczego nie może opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu wytwarzania lub kontroli produktu gotowego.

(Uwaga: Przepisy Aneksu 1 nie regulują szczegółowych metod oznaczania czystości mikrobiologicznej i zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi powietrza i powierzchni – w tym zakresie stosuje się inne dokumenty, takie jak normy EN lub ISO, itd.).



ANEKS 1 [EU]

Wymagania ogólne

1. Wytwarzanie produktów sterylnych odbywa się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy. Pomieszczenia czyste są utrzymane w odpowiednich standardach czystości. Powietrze jest dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności.

3. Pomieszczenia czyste, w których są wytwarzane produkty sterylne, są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska. Na każdym etapie wytwarzania jest wymagany odpowiedni poziom czystości środowiska w celu zminimalizowania ryzyka związanego z zanieczyszczeniem produktu lub stosowanych materiałów cząstkami lub drobnoustrojami. W celu spełnienia przez pomieszczenia wymagań dotyczących czystości powietrza należy zaprojektować je przez określenie poziomów czystości powietrza „w działaniu” i „w spoczynku”. Jako stan „w spoczynku” należy rozumieć sytuację, gdy są zainstalowane wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia trybu pracy, ale bez obecnego personelu obsługującego urządzenia produkcyjne.



ANEKS 1 [EU]

3. [cd.] Jako stan „w działaniu” należy rozumieć sytuację, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w określonym trybie pracy z określoną liczbą pracowników. Stany „w działaniu” i „w spoczynku” są określone w odniesieniu do każdego pomieszczenia czystego lub w odniesieniu do kilku pomieszczeń czystych łącznie.

3. [cd.] Przy wytwarzaniu sterylnych produktów leczniczych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza.

Klasa A: obowiązuje w wydzielonej strefie, w której są wykonywane czynności największego ryzyka, np.: w strefie napełniania, w strefie zamykania korkami, w strefie, gdzie są wykonywane aseptyczne połączenia, oraz w miejscach, gdzie znajdują się otwarte ampułki i fiolki. Zwykle takie warunki pracy zapewnia się przez laminarny przepływ powietrza.

Systemy laminarnego przepływu powietrza zapewniają w otwartych pomieszczeniach czystych jednorodną szybkość przepływu powietrza w miejscu pracy w zakresie od 0,36 do 0,54 m/s (wartość zalecana). Utrzymanie tych parametrów jest zwalidowane i możliwe do udowodnienia w każdym czasie. Jednokierunkowy przepływ powietrza i jego mniejsze prędkości mogą być stosowane w zamkniętych izolatorach i szkieletach z rękawicami.

Klasa B: Przy produkcji aseptycznej i napełnianiu obowiązuje w strefie stanowiącej środowisko dla klasy A.

Klasa C i D: obowiązuje w pomieszczeniach czystych, w których przeprowadza się mniej krytyczne etapy wytwarzania produktów sterylnych.



ANEKS 1 [EU]

4. Pomieszczenia czyste i urządzenia z obszarem czystym są klasyfikowane zgodnie z wymaganiami normy PN-EN ISO 14644-1. Wyraźnie różnią się klasyfikacją od procesu monitorowania środowiska, w którym jest prowadzony proces.

Maksymalna dopuszczalna liczba cząstek/m ³ o wymiarze równym lub większym niż podane w tabeli				
Klasa	W spoczynku		W działaniu	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	nieokreślona	nieokreślona

Table 1: Maximum permitted total particle concentration for classification

Grade	Maximum limits for total particle ≥ 0.5 µm/m ³		Maximum limits for total particle ≥ 5 µm/m ³	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not specified ^(a)	Not specified ^(a)
B	3 520	352 000	Not specified ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined ^(b)	29 300	Not predetermined ^(b)



ISO 14644-1

ISO 14644 - Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane

Część 1

W niniejszej części ISO 14644 określono klasyfikację czystości powietrza pod względem stężenia cząstek stałych w powietrzu pomieszczeń czystych, stref czystych i urządzeń oddzielających zdefiniowanych w ISO 14644-7:2004.

W klasyfikacji uwzględniane są tylko populacje cząstek o rozdziale skumulowanym, z wartością progową (dolną granicą) wielkości w przedziale od $0,1 \mu\text{m}$ do $5 \mu\text{m}$. Podstawą oznaczania stężenia cząstek o wymiarach równych lub większych od określonego, w wyznaczonych miejscach pobierania próbek jest użycie rozpraszających światło (dyskretnych) liczników cząstek stałych (LSAPC).



ANEKS 1 [EU] / ISO 14644-1

Table 1 — ISO Classes of air cleanliness by particle concentration

ISO Class number (N)	Maximum allowable concentrations (particles/m ³) for particles equal to and greater than the considered sizes, shown below ^a					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	10 ^b	d	d	d	d	e
2	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
3	1 000	237	102	35 ^b	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9g	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

^a All concentrations in the table are cumulative, e.g. for ISO Class 5, the 10 200 particles shown at 0,3 µm include all particles equal to and greater than this size.

^b These concentrations will lead to large air sample volumes for classification. Sequential sampling procedure may be applied; see [Annex D](#).

^c Concentration limits are not applicable in this region of the table due to very high particle concentration.

^d Sampling and statistical limitations for particles in low concentrations make classification inappropriate.

^e Sample collection limitations for both particles in low concentrations and sizes greater than 1 µm make classification at this particle size inappropriate, due to potential particle losses in the sampling system.

^f In order to specify this particle size in association with ISO Class 5, the macroparticle descriptor M may be adapted and used in conjunction with at least one other particle size. (See [C.7](#).)

^g This class is only applicable for the in-operation state.



ISO 14644-3

ISO 14644 - Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane

Część 3

W tej normie podano metody badań pomieszczeń czystych i stref czystych pod względem klasyfikacji czystości według stężeń cząstek zawieszonych w powietrzu przy jednokierunkowym lub niejednokierunkowym przepływie powietrza



ISO 14644-3

Table 2 — Optional tests for installation

Optional tests	Reference in ISO 14644-3:2005			Referenced in
	Principle	Procedure	Apparatus	
Airborne particle count for ultrafine particles	4.2.1	B.2	C.2	ISO 14644-1
Airborne particle count for macroparticles	4.2.1	B.3	C.3	ISO 14644-1
Airflow test ^a	4.2.2	B.4	C.4	ISO 14644-1 and ISO 14644-2
Air pressure difference test ^a	4.2.3	B.5	C.5	ISO 14644-1 and ISO 14644-2
Installed filter system leakage test	4.2.4	B.6	C.6	ISO 14644-2
Airflow direction test and visualization	4.2.5	B.7	C.7	ISO 14644-2
Temperature test	4.2.6	B.8	C.8	ISO 7726
Humidity test	4.2.6	B.9	C.9	ISO 7726
Electrostatic and ion generator test	4.2.7	B.10	C.10	
Particle deposition test	4.2.8	B.11	C.11	
Recovery test	4.2.9	B.12	C.12	ISO 14644-2
Containment leak test	4.2.10	B.13	C.13	ISO 14644-1 and ISO 14644-2

^a This is a required test based on ISO 14644-2. These optional tests are not presented in order of importance. The order in which tests should be performed may be based upon the requirements of a specific document or after agreement between the customer and supplier.



ISO 14644-3

Procedura B.1 Ilość cząstek w powietrzu do celów klasyfikacji i testów pomiarowych

Wymagania ogólne:

Liczba punktów próbkowania, wybór lokalizacji, określenie klasy strefy czystej i ilość wymaganych danych powinny być zgodne z normą ISO 146464-1. Procedura B.1 zawiera metody referencyjne pobierania próbek powietrza w każdej lokalizacji punktu próbkowania. Inne odpowiednie metody o równoważnej dokładności i zapewniające równoważne dane mogą być stosowane w drodze porozumienia między klientem a dostawcą. Jeśli nie uzgodniono innej metody, lub w przypadku wątpliwości, należy zastosować metodę referencyjną podaną w niniejszym załączniku.



ISO 14644-3

Procedura B.1 Ilość cząstek w powietrzu do celów klasyfikacji i testów pomiarowych

Procedura:

Zainstaluj wlot DPC w określonym miejscu pobierania próbek i ustaw natężenie przepływu DPC oraz wybierz próg wielkości cząstek zgodnie z normą ISO 146464-1. Sonda do pobierania próbek powinna być wybrana tak, aby umożliwić bliskie izokinetyczne pobieranie próbek w obszarach o jednokierunkowym przepływie. Prędkość próbkowania nie powinna różnić się od prędkości próbkowanego powietrza o więcej niż 20%. Jeśli nie jest to możliwe, należy ustawić wlot sondy próbkującej w kierunku dominującego przepływu powietrza. W miejscach, w których próbkowany przepływ powietrza nie jest kontrolowany lub przewidywalny (np. przewidywalny - nie jednokierunkowy przepływ powietrza), wlot sondy próbkującej powinien być skierowany pionowo w górę. Rura przesyłowa od wlotu sondy próbkującej do czujnika DPC powinna być jak najkrótsza. Do pobierania próbek cząstek większych i równych 1 μm , długość przewodu nie powinna przekraczać zalecanej przez producenta długości i średnicy. Błędy próbkowania spowodowane utratą małych cząstek przez dyfuzję i utratą dużych cząstek przez sedimentację i zderzanie nie powinny być większe niż 5%.



ANEKS 1 [EU] / ISO 14644-1

5. W celu klasyfikacji obszaru klasy A minimalna objętość próby pobieranej w każdym punkcie pomiarowym wynosi 1m³.

Wymagania PN-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.

When the area of the cleanroom or clean zone is greater than 1 000 m², apply Formula (A.1) to determine the minimum number of sampling locations required.

$$N_L = 27 \times \left(\frac{A}{1\,000} \right) \quad (\text{A.1})$$

where

N_L is the minimum number of sampling locations to be evaluated, rounded up to the next whole number;

A is the area of the cleanroom in m².

Table A.1 — Sampling locations related to cleanroom area

Area of cleanroom (m ²) less than or equal to	Minimum number of sampling locations to be tested (N_L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27
> 1 000	See Formula (A.1)

NOTE 1 If the considered area falls between two values in the table, the greater of the two should be selected.

NOTE 2 In the case of unidirectional airflow, the area may be considered as the cross section of the moving air perpendicular to the direction of the airflow. In all other cases the area may be considered as the horizontal plan area of the cleanroom or clean zone.



ANEKS 1 [EU]

Zanieczyszczenia mikrobiologiczne

18. W pomieszczeniach, w których prowadzi się procesy aseptyczne, monitorowanie mikrobiologiczne prowadzi się z dużą częstotliwością, z zastosowaniem następujących metod: płytek sedymentacyjnych, pobierania objętościowych próbek powietrza oraz próbek z powierzchni (np. wymazy lub płytki odciskowe). Pobieranie próbek w pomieszczeniach, w których aktualnie przebiega produkcja, nie może wpływać na ochronę strefy. (...) Kontrola czystości mikrobiologicznej odzieży ochronnej pracowników i powierzchni jest prowadzona po wykonaniu operacji krytycznych. Poza czynnościami produkcyjnymi monitorowanie zanieczyszczeń mikrobiologicznych jest wymagane również, np. po walidacji systemów, czyszczeniu i sanityzacji.



ANEKS 1 [EU]

Zanieczyszczenia mikrobiologiczne

Poziom zanieczyszczenia mikrobiologicznego pomieszczeń czystych powinien zostać określony w ramach kwalifikacji pomieszczeń czystych. Liczba miejsc pobierania próbek powinna opierać się na udokumentowanej ocenie ryzyka i wynikach uzyskanych z klasyfikacji pomieszczeń, badań wizualizacji powietrza i wiedzy na temat procesu i operacji, które mają być wykonywane w danym obszarze. Maksymalne limity zanieczyszczenia mikrobiologicznego drobnoustrojów podczas kwalifikacji dla każdej klasy podano w Tabeli 2. Kwalifikacja powinna obejmować zarówno stany "spoczynku", jak i "pracy".

Table 2: Maximum permitted microbial contamination level during qualification

Grade	Air sample CFU/m³	Settle plates (diameter 90 mm) CFU/4 hours ^(a)	Contact plates (diameter 55 mm) CFU/plate
A	No growth		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50



PN-EN 17141

PN-EN 17141- Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane -- Kontrola zanieczyszczenia biologicznego

Dokument określa wymagania, zalecenia i metodologię kontroli zanieczyszczenia mikrobiologicznego w czystych kontrolowanych środowiskach. Określa również wymagania dotyczące ustanawiania i prowadzenia kontroli mikrobiologicznej w czystych kontrolowanych środowiskach. Norma ogranicza się do zanieczyszczeń żywymi mikrobiologicznymi organizmami i wyklucza wszelkie rozważania dotyczące zanieczyszczeń endotoksynami, prionami i wirusami.



ANEKS 1 [EU] / PN-EN 17141

Table B.2 — Minimum number of sample locations for active air monitoring in cleanrooms

Cleanroom area m ²	Minimum number of locations for active air measurement
≤ 8	1
> 8 ≤ 28	2
> 28 ≤ 52	3
> 52 ≤ 68	4
> 68 ≤ 104	5
> 104 ≤ 148	6
> 148 ≤ 232	7
> 232 ≤ 436	8
> 436 ≤ 1 000	9
> 1 000	Determine using Formula B.1

$$N_L = \frac{\left(27 \times \left(\frac{A}{1000} \right) \right)}{3}$$

(B.1)

where

N_L is the minimum number of sampling locations to be evaluated, rounded up to the next whole number;

A is the area of the cleanroom in m²

NOTE This is a modified formula from EN ISO 14644-1 [1].



ANEKS 1 [EU]

46. W pomieszczeniach czystych wszelkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone, w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekujących.

47. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia w pomieszczeniach czystych nie powinno być trudno dostępnych miejsc. Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby uniknąć miejsc trudnych do wyczyszczenia. Z tego powodu rozsuwane drzwi są niewskazane.

48. Maskujące płyty sufitowe powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia pomieszczeń czystych przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.

49. Rury i kanały wentylacyjne oraz inne media należy instalować w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia.

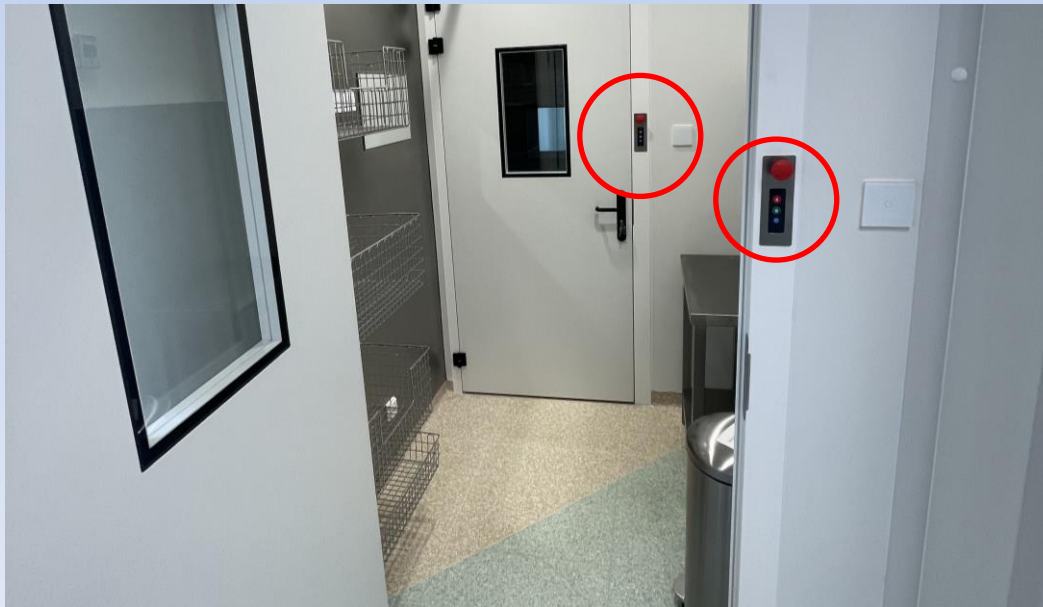


ANEKS 1 [EU]

50. W obszarach o klasie czystości A lub B, w których prowadzone jest wytwarzanie aseptyczne, umieszczanie zlewów i otwartych odpływów jest zabronione. W pomieszczeniach innych klas pomiędzy maszyną lub zlewem a odpływem są zainstalowane przerwy powietrzne. Odpływowe studzienki podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie są zaopatrzone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody.

52. Drzwi śluzy nie otwierają się jednocześnie. System blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych wizualnych lub dźwiękowych zabezpiecza przed możliwością otwarcia więcej niż jednych drzwi jednocześnie.

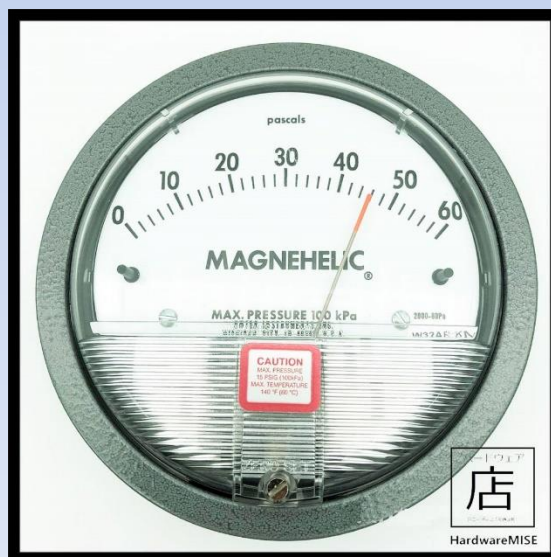
53. Filtrowane powietrze jest dostarczane w ilości gwarantującej utrzymywanie nadciśnienia i przepływu powietrza w kierunku do otaczających pomieszczeń o niższej klasie czystości, w każdych warunkach operacyjnych. Jest zapewniona skuteczna wymiana powietrza w czystym obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza wynosi 10–15 Pa (wartości zalecane).



ANEKS 1 [EU]

54. Wykazuje się, że przepływ powietrza nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia produktu; np. zapewnia się, że przepływ powietrza nie powoduje rozsiewania cząstek pochodzących od osób, czynności lub maszyn do stref podwyższonego ryzyka dla produktu.

55. Powinien istnieć system ostrzegawczy, wskazujący na uszkodzenie instalacji wentylacyjnej dostarczającej powietrze. Montuje się wskaźniki różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami, tam gdzie różnice te są istotne. Wartości różnicy ciśnień są regularnie rejestrowane lub dokumentowane w inny sposób.



ANEKS 15 [EU]

Zasada

Niniejszy załącznik określa zasady kwalifikacji i walidacji, które mają zastosowanie do pomieszczeń, sprzętu, instalacji i procesów wykorzystywanych do wytwarzania produktów leczniczych i mogą być również wykorzystane jako dodatkowe (opcjonalne) wytyczne dla substancji czynnych bez wprowadzenia dodatkowych wymagań do EudraLex, tom 4, część II.

Podstawowym wymogiem GMP jest wymaganie, że wytwórcy kontrolują krytyczne aspekty wykonywanych (prowadzonych) czynności oraz operacji (procesów) poprzez prowadzenie kwalifikacji i walidacji w cyklu życia produktu i procesu. Wszelkie planowane zmiany do pomieszczeń, sprzętu, instalacji i procesów, które mogą wpływać na jakość produktu, powinny być formalnie udokumentowane, a wpływ zmian na zwalidowany status procesów lub strategii kontroli procesów powinien zostać oceniony. Systemy skomputeryzowane wykorzystywane dla wytwarzania produktów leczniczych powinny być zwalidowane zgodnie z wymaganiami aneksu 11.

Odpowiednie koncepcje i wytyczne przedstawione w ICH Q8, Q9, Q10 i Q11 powinny być również brane pod uwagę przy planowaniu i wykonaniu kwalifikacji i walidacji.



ANEKS 15 [EU]

Ogólne

Podejście oparte o zarządzanie ryzykiem jakości powinno być stosowane w całym cyklu życia produktu leczniczego.

W ramach systemu zarządzania ryzykiem jakości, decyzje w sprawie zakresu i szczegółowy zakres kwalifikacji i walidacji powinny być oparte o uzasadnione i udokumentowane oceny ryzyka dla pomieszczeń, sprzętu, instalacji i procesów.

Walidacja retrospektywna nie jest już uważana za akceptowalne podejście.

Dane wspierające proces kwalifikacji i / lub badania walidacyjne, które zostały uzyskane ze źródeł innych niż własne programy kwalifikacji / walidacji wytwórcy (strony trzecie) mogą być stosowane pod warunkiem, że takie podejście jest uzasadnione i że jest adekwatna pewność, że właściwe kontrole były prowadzone w trakcie pozyskania takich danych (wiarygodność danych).



ANEKS 15 [EU]

1. Organizacja i planowanie kwalifikacji i walidacji

1.1. Wszystkie działania kwalifikacji i walidacji powinny być planowane i powinny brać pod uwagę cykl życia urządzeń, wyposażenia, instalacji, procesu i produktu.

1.2. Działania kwalifikacji i walidacji powinny być wykonywane wyłącznie przez odpowiednio przeszkolony personel, który przestrzega i postępuje według zatwierdzonych procedur.

1.3. Personel odpowiedzialny za kwalifikacje / walidacje powinien być nadzorowany (raportować) zgodnie z zasadami opisanymi w farmaceutycznym systemie jakości wytwórcy, choć nie musi być podległy bezpośrednio działom zarządzania jakością lub zapewnienia jakości. Jednak powinien być zapewniony odpowiedni nadzór służb jakości nad całym cyklem życia walidacji.

1.4. Kluczowe elementy kwalifikacji firmy oraz program walidacji powinny być jasno określone i udokumentowane w głównym planie walidacji (VMP) lub równoważnym dokumencie.



ANEKS 15 [EU]

1.5. Dokument VMP lub równoważny powinien określać system kwalifikacji / walidacji i opisywać lub wskazać informacje referencyjne dotyczące co najmniej następujących zagadnień:

- i. Polityka kwalifikacji i walidacji;
- ii. Struktura organizacyjna w tym podział zadań i obowiązków w zakresie działań w ramach kwalifikacji i walidacji;
- iii. Zestawienie urządzeń, sprzętu, systemów, procesów użytkowanych w firmie, a także ich status walidacji kwalifikacji;
- iv. Kontrolę zmian i zasady zarządzania odchyleniami dla kwalifikacji i walidacji;
- v. Wytyczne dotyczące opracowania kryteriów akceptacji;
- vi. Odniesienia do istniejących dokumentów;
- vii. Strategię kwalifikacji i walidacji, w tym rekwalizacji/rewalidacji, jeżeli ma to zastosowanie.



ANEKS 15 [EU]

1.6. W przypadku dużych i złożonych projektów, planowanie nabiera dodatkowego znaczenia i oddzielne plany walidacji mogą zwiększać przejrzystość działań.

1.7. Podejście do zarządzania ryzykiem jakości powinno być wykorzystane do planowania kwalifikacji i działań walidacyjnych. W świetle zwiększonej wiedzy i zrozumienia procesu ze strony wytwórcy oraz w przypadku zmian wprowadzonych na etapie projektu lub podczas produkcji komercyjnej, oceny ryzyka powinny być powtarzane, w miarę potrzeb. Sposób, w jaki oceny ryzyka są wykorzystywane do wspierania działań walidacji oraz kwalifikacji powinien być jasno udokumentowany.

1.8. Odpowiednie kontrole i weryfikacje powinny być włączone do prac kwalifikacji i walidacji w celu zapewnienia integralności wszystkich danych uzyskanych w trakcie prac kwalifikacji/ walidacji.



ANEKS 15 [EU]

2. Dokumentacja, w tym VMP

2.1. Dobre praktyki dokumentacji są ważne dla wsparcia zarządzania wiedzą w całym cyklu życia produktu.

2.2. Wszystkie dokumenty generowane w czasie kwalifikacji i walidacji powinny być zatwierdzone i dopuszczone przez odpowiedni personel, tak jak zdefiniowano w farmaceutycznym systemie jakości.

2.3. Wzajemne relacje oraz oddziaływanie między dokumentami w złożonych projektach walidacyjnych powinno być jasno określone.

2.4. Powinny być przygotowane protokoły walidacji, które określają krytyczne systemy, ich atrybuty, parametry oraz związane z nimi kryteria akceptacji.

2.5. Dokumenty kwalifikacji mogą być połączone razem, w uzasadnionych przypadkach, np. kwalifikacja instalacyjna (IQ) i kwalifikacja operacyjna (OQ) może być opisana w jednym dokumencie.



ANEKS 15 [EU]

2.6. Jeżeli protokoły walidacji i inne dokumenty są dostarczane przez strony trzecie świadczące usługi walidacji, odpowiedni personel w miejscu wytwarzania powinien potwierdzić ich przydatność i zgodność z wewnętrznymi procedurami przed zatwierdzeniem. Protokoły dostawcy mogą być uzupełnione o dodatkowe protokoły dokumentacji / testowe przed użyciem.

2.7. Wszelkie istotne zmiany do zatwierdzonego protokołu w trakcie realizacji, np. zmiana kryteriów akceptacji, parametrów pracy itd., powinny być udokumentowane jako odchylenie i powinny być naukowo uzasadnione.



ANEKS 15 [EU]

2.8. Wyniki testów, które nie spełniają predefiniowanych kryteriów akceptacji powinny być rejestrowane jako odchylenia i być w pełni zbadane zgodnie z lokalnymi procedurami. Ich wszystkie implikacje dla walidacji powinny być omówione w raporcie.

2.9. Przegląd dokumentacji i wnioski z walidacji powinny być raportowane, a uzyskane wyniki należy podsumować w odniesieniu do kryteriów akceptacji. Wszelkie późniejsze zmiany kryteriów akceptacji powinny być naukowo uzasadnione i ostateczna rekomendacja i ocena wyniku walidacji powinna zostać opracowana.

2.10. Formalne dopuszczenie do kolejnego etapu w procesie kwalifikacji i walidacji powinno zostać zatwierdzone przez odpowiedzialnych pracowników jako część raportu walidacji lub w oddzielnym dokumencie podsumowującym. Warunkowe dopuszczenie do następnego etapu kwalifikacji jest dopuszczalne, gdy pewne kryteria akceptacji nie zostały w pełni spełnione lub odchylenia rozwiązane pod warunkiem że przeprowadzono udokumentowaną ocenę, że nie ma to istotnego wpływu dla wykonania następnej czynności – etapu kwalifikacji/ walidacji.



ANEKS 15 [EU]

3. Etapy kwalifikacji urządzeń, obiektów, instalacji i systemów.

3.1. Działania kwalifikacyjne powinny uwzględniać wszystkie etapy cyklu życia, od początkowej wersji specyfikacji wymagań użytkownika do końca użytkowania urządzenia, obiektu, instalacji lub systemu. Główne etapy i niektóre proponowane kryteria akceptacji (choć ze względu na specyficzne uwarunkowania projektowe mogą one być inne), które powinny być uwzględnione w każdej fazie cyklu życia są opisane poniżej:

Specyfikacja wymagań użytkownika (URS)

3.2. Specyfikacje obiektów, urządzeń, instalacji i systemów powinny być określone w URS i/ lub specyfikacji funkcjonalnej. Zasadnicze elementy systemu jakości powinny zostać określone na tym etapie, a wszelkie zagrożenia dla spełnienia wymagań GMP powinny zostać ograniczone do akceptowalnego poziomu. URS powinien być punktem odniesienia w całym cyklu życia walidacji.



ANEKS 15 [EU]

Kwalifikacja Projektu (DQ)

3.3. Kolejnym elementem kwalifikacji obiektów, urządzeń, instalacji i systemów jest DQ, gdzie powinna zostać wykazana i udokumentowana zgodność projektu z GMP. Wymagania specyfikacji wymagań użytkownika powinny być zweryfikowane podczas kwalifikacji projektu.

Testy akceptacji u dostawcy (FAT) / Testy akceptacji u odbiorcy (SAT)

3.4. Urządzenia zwłaszcza, jeśli wykorzystują nowe lub skomplikowane rozwiązania technologiczne, mogą być oceniane, w stosownych przypadkach, u sprzedawcy (dostawcy, producenta) przed dostawą.

3.5. Przed instalacją urządzenia należy potwierdzić zgodność z wymaganiami URS /specyfikacji funkcjonalnej u producenta, jeżeli jest to wymagane.

3.6. Jeżeli jest to uzasadnione, przegląd dokumentacji i niektóre inne testy mogą być przeprowadzane jako FAT lub w trakcie innych etapów, bez konieczności powtarzania w IQ / OQ jeżeli można wykazać, że na działanie funkcji nie ma wpływu transport i instalacja.

3.7. FAT może być uzupełniony przez wykonanie SAT po dostawie (instalacji) urządzenia w docelowym miejscu wytwarzania.



ANEKS 15 [EU]

Kwalifikacja instalacyjna (IQ)

3.8. IQ powinno być wykonywane dla obiektów, urządzeń, instalacji i systemów.

3.9. IQ powinny obejmować, ale nie są ograniczone do następujących działań:

- i. Sprawdzenie prawidłowego montażu elementów, oprzyrządowania, wyposażenia, orurowania na zgodność z rysunkami technicznymi i danymi technicznymi;
- ii. Weryfikacja prawidłowej instalacji w odniesieniu do wcześniej określonych kryteriów;
- iii. skompletowanie i weryfikacja instrukcji obsługi, eksploatacji i konserwacji przekazanych przez dostawcę;
- iv. Kalibracja urządzeń pomiarowych;
- v. Weryfikacja materiałów konstrukcyjnych.



ANEKS 15 [EU]

Kwalifikacja operacyjna (OQ)

3.10. OQ zwykle następuje po IQ, ale w zależności od złożoności sprzętu działania te mogą być wykonane jako kwalifikacja instalacyjno-operacyjna (IOQ).

3.11. Testy OQ powinny obejmować, ale nie są ograniczone do następujących:

- i. Testy, które zostały opracowane na podstawie znajomości procesów, systemów i urządzeń dla zapewnienia, że system (przedmiot kwalifikacji) działa zgodnie z przeznaczeniem;
- ii. Testy zaprojektowane, aby potwierdzić górną i dolną granicę parametrów operacyjnych, i / lub warunki „najgorszego przypadku”.

3.12. Pozytywne zakończenie OQ powinno pozwolić na zakończenie opracowania standardowych procedury obsługi i czyszczenia, szkolenie operatorów i określenie wymagań konserwacji.



ANEKS 15 [EU]

Kwalifikacja procesowa (PQ)

3.13. PQ należy normalnie wykonywać po pozytywnym zakończeniu IQ i OQ. Jednakże, w niektórych przypadkach można ją wykonać w połączeniu z OQ lub walidacją procesu PV.

3.14. Testy PQ powinny obejmować, ale nie są ograniczone do następujących działań:

- i. Testy z wykorzystaniem materiałów produkcyjnych, kwalifikowanych substytutów lub symulowanego produktu dla wykazania równoważnego zachowanie w normalnych warunkach pracy z najgorszym przypadkiem wielkości serii. Częstotliwość pobierania próbek w trakcie walidacji powinna być uzasadniona;
- ii. Testy powinny obejmować zakres operacyjny działania planowanego procesu chyba, że dostępne są dowody z faz rozwoju procesu potwierdzające zakresy prawidłowego działania.



ANEKS 15 [EU]

4. Rekwalifikacja

4.1. Sprzęt, pomieszczenia, instalacje i systemy powinny być oceniane z odpowiednią częstotliwością, aby potwierdzić, że pozostają one w stanie skwalifikowanym.

4.2. W przypadku, gdy ponowne wykonanie kwalifikacji jest konieczne i jest wykonywane w określonym przedziale czasowym, okres ten powinien być uzasadniony i kryteria oceny określone. Ponadto, możliwość wpływu niewielkich zmian w czasie użytkowania, na stan kwalifikacji, powinna być oceniona.



Podstawowe przewodniki ISPE:

ISPE's Baseline[®] Guide:

Volume 1: Active Pharmaceutical Ingredients

Volume 3: Sterile Manufacturing Facilities

Volume 4: Water and Steam Systems

Volume 5: Commissioning and Qualification



Inne przewodniki ISPE / Normy:

ISPE Good Practice Guide: Good Engineering Practice

ISPE Good Practice Guide: Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems

ISPE Good Practice Guide: Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment

ISPE GAMP 5 – Guide for Validation of Automated Systems

ISO 14644 - Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane

PN-EN 17141:2021-02 – Pomieszczenia czyste i związane z nimi środowiska kontrolowane – kontrola zanieczyszczenia mikrobiologicznego

