

VYR-32 verza 3 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI

KAPITOLA 5 – VÝROBA

Zásady

Jednotlivé výrobní operace musí probíhat ve shodě s jednoznačně definovanými postupy a musí být zachovány zásady správné výrobní praxe, aby konečné produkty měly požadovanou jakost a odpovídaly požadavkům povolení k činnosti a rozhodnutí o registraci (registrační dokumentaci).

Obecně

5.1 Výroba má být prováděna a kontrolována kompetentními pracovníky.

5.2 Veškerá manipulace s materiály a produkty (např. přejímka při dodání, uskladnění do karantény, vzorkování, další skladování, značení, výdej ke zpracování, zpracování, balení a distribuce) má probíhat podle písemných postupů nebo instrukcí, kde je to potřebné, má být pořízen zápis.

5.3 Všechny výchozí látky a obalové materiály mají být zkontrolovány, aby se ověřilo, že zásilka odpovídá objednavce. Vnější obaly, v nichž je zboží dodáno, mají být v případě potřeby očištěny a v souladu s předpisy označeny.

5.4 Je-li materiál dodán v poškozených obalech nebo vznikne-li jiná závada, která by mohla nepříznivě ovlivnit jakost materiálu, je třeba ji prošetřit vypracovat zápis a toto ohlásit oddělení kontroly jakosti.

5.5 Došlý materiál a konečné produkty mají být uvedeny ihned po jejich přijetí nebo po dokončení jejich výroby do karantény; karanténa může být fyzická nebo administrativní, a trvá do doby, než je materiál propuštěn k dalšímu zpracování nebo u konečného produktu k distribuci.

5.6 Jsou-li meziprodukty nebo nerozplněné produkty nakupovány, je nutno s nimi při dodání do závodu nakládat stejně jako s výchozími látkami.

5.7 Všechny výchozí látky, obaly a produkty mají být skladovány za vhodných podmínek stanovených výrobcem přehledně, aby bylo možné jednotlivé šarže od sebe odlišit a aby docházelo k účinnému obratu zásob (podle zásady první do skladu, první ze skladu).

5.8 Podle potřeby se má provádět kontrola výtěžků a má se porovnávat shoda vyrobeného množství s množstvím použitých výchozích látek, aby se ověřilo, zda nedošlo k rozdílu, jež by překračovaly stanovené limity.

5.9 Zpracování různých produktů nemá probíhat v téže místnosti souběžně nebo těsně po sobě, pokud není zaručeno, že přitom nevzniká žádné nebezpečí záměny nebo křížové kontaminace.

5.10 Ve všech stupních zpracování mají být materiály i produkty chráněny před mikrobiální nebo jinou kontaminací.

5.11 Při práci s prachovými výchozími látkami a produkty je nutno přijmout zvláštní opatření, aby nevznikaly a nerozšiřovaly se prachové podíly. Toto je důležité zejména při zacházení s látkami vysoce účinnými nebo vyvolávajícími alergie.

5.12 Během celé výroby mají být všechny materiály, zásobníky na produkty, výrobní zařízení a tam, kde je to třeba i celé místnosti neustále vhodně označeny nebo jinak identifikovány názvem zpracovávaného produktu nebo materiálu, obsahem léčivé látky (má-li přípravek různé obsahy léčivých látek) a číslem šarže. Je-li to možné, má být z označení patrný i probíhající výrobní stupeň.

5.13 Štítky označující zásobníky, výrobní zařízení nebo vyčleněná pracoviště mají být jednoznačné a čitelné, v souladu s normou platnou pro celý závod. Často je vhodné kromě slovních údajů na štítcích užívat pro rozlišení stavu (např. v karanténě, propuštěn kontrolou, zamítnut kontrolou, čistý) také barev.

5.14 Je potřebné kontrolovat, že dopravníková potrubí a jiná zařízení k transportu produktů z jednoho pracoviště na druhé jsou správně propojena.

5.15 Dle možnosti je potřebné vyloučit odchylky od pracovních pokynů a postupů. Odchylka má být písemně odsouhlasena k tomu kompetentním pracovníkem, a je-li potřebné, má se k odchylce vyjádřit i oddělení kontroly jakosti.

5.16 Přístup na pracoviště, kde probíhá výroba, má být omezen pouze na oprávněné pracovníky.

5.17 Obvykle je potřebné vyloučit, aby na pracovištích a výrobních zařízeních k výrobě léčivých přípravků docházelo ke zpracování produktů, jež nejsou léčivými přípravky.

Prevence křížové kontaminace ve výrobě

5.18 Musí být zabráněno kontaminaci výchozí látky nebo produktu jiným materiálem či produktem. Riziko křížové kontaminace vzniká, uvolňují-li se během procesu z výchozí látky, z produktu, ze zbytků v zařízení nebo z oděvů pracovníků nekontrolovatelně částičky prachu, plynů, páry, mlhy, aerosolů a organismů. Závažnost rizika kontaminace je závislá na druhu kontaminace a produktu, který může být kontaminován. Mezi nejzávažnější zdroje kontaminace patří látky vyvolávající alergie, biologické přípravky obsahující živé organismy, některé hormony, cytotoxické látky a jiné silně účinné léčivé látky. Produkty, u kterých je riziko nejzávažnější, jsou produkty podávané v injekční formě, produkty podávané ve velkých dávkách a/nebo dlouhodobě.

5.19 Křížové kontaminaci lze předcházet vhodnými technickými nebo organizačními opatřeními, například :

- a) výroba probíhá v oddělených prostorech (je vyžadováno u přípravků jako jsou peniciliny, živé vakcíny, přípravky s obsahem živých bakterií a některé další biologické přípravky) nebo probíhá odděleně v čase (kampaňově) a po ukončení kampaně následuje odpovídající vyčištění pracoviště,
- b) vybudováním propustí a zařízeními pro účinné odsávání vzduchu,
- c) omezí se na minimum riziko kontaminace, způsobené recirkulací nebo vrácením neupraveného nebo nedostatečně upraveného vzduchu,
- d) uvnitř prostor, kde jsou zpracovávány přípravky se zvýšeným rizikem křížové kontaminace, jsou používány zvláštní ochranné oděvy,
- e) jsou používány čisticí a dekontaminační postupy, jejichž účinnost byla předem ověřena, protože nedokonalé čištění výrobních zařízení je nejběžnějším zdrojem křížové kontaminace,
- f) pro výrobu jsou používány „uzavřené výrobní systémy“,
- g) provádějí se zkoušky na přítomnost reziduí a využívá se označování zařízení štítky popisujícími v jakém stavu vyčištění se v daném okamžiku nacházejí.

5.20 Opatření prováděná k zabránění křížové kontaminace a jejich účinnost mají být pravidelně kontrolovány předem stanovenými postupy.

Validace

5.21 Validací studie mají být podporou správné výrobní praxi a mají se provádět v souladu s předem stanovenými postupy. Jejich výsledky a závěry jež z nich vyplynuly, mají být dokumentovány.

5.22 Zavádí-li se nový výrobní předpis nebo pracovní postup, je potřebné prověřit, zda je vhodný pro rutinní výrobu. Má se prokázat, že postup výroby definovaný v předpisu, bude při použití předepsaných výchozích látek a zařízení reprodukovatelně poskytovat produkt vyhovující jakosti.

5.23 Závažné změny ve výrobním předpisu, včetně změn výchozích látek nebo výrobních zařízení, jež by mohly ovlivnit jakost a/nebo reprodukovatelnost výrobního procesu, mají být validovány.

5.24 Výrobní procesy a postupy mají být v určitých intervalech revalidovány, aby se ověřilo, že stále zaručují dosahování požadovaných výsledků.

Výchozí látky

5.25 Nákup výchozích látek je důležitá činnost, jež vyžaduje, aby příslušní pracovníci přesně a důkladně znali své dodavatele.

5.26 Výchozí látky se mají nakupovat pouze od schválených dodavatelů a výrobců, uvedených v příslušných specifikacích, a kde je to možné přímo od výrobců. Doporučuje se projednat s dodavatelem specifikace jakosti pro výchozí látky, stanovené jejich výrobcem. Je prospěšné, projednají-li se s výrobcem i s dodavatelem všechna hlediska výroby i kontroly příslušné výchozí látky, včetně požadavků na zacházení s nimi, na jejich značení a obaly a postupy při reklamacích a při zamítání nevyhovujících dodávek.

5.27 U každé dodávky má být přezkoumáno, zda obaly, v nichž látka došla, jsou neporušené a dobře uzavřené a zda souhlasí údaje na dodacím listu s údaji na štítcích dodavatele.

5.28 Tvoří-li dodávku materiálu více různých šarží, musí být považována pro účely odběru vzorků, zkoušení a propouštění každá šarže za samostatnou.

5.29 Výchozí látky musí být ve skladu přiměřeně označeny (viz kapitolu 5, odstavec 13). Na štítcích mají být alespoň tyto údaje:

- stanovený název látky a pokud pro látku existuje i vnitropodnikové referenční označení;
- číslo, přidělené materiálu při příjmu;
- kde je to potřebné stav obsahu balení (tj. v karanténě, ve zkoušení, propuštěno kontrolou, zamítnuto kontrolou);
- kde je to potřebné doba použitelnosti nebo datum, po kterém bude materiál nutno znovu přezkoušet.

Je-li skladové hospodářství zcela převedeno na počítačový systém, nemusí být všechny tyto údaje na štítku uvedeny.

5.30 Mají existovat vhodné postupy nebo opatření pro ověřování totožnosti obsahu každého jednotlivého obalu vstupního materiálu (láhve, kartónu, pytle). Obaly, z nichž byly odebrány vzorky, mají být označeny (viz kapitola 6, odstavec 13).

5.31 K výrobě smějí být používány pouze výchozí látky propuštěné oddělením kontroly jakosti jako vyhovující, pokud neuplynula doba jejich použitelnosti, nebo doba platnosti propuštění.

5.32 Výchozí látky musí být navažovány pověřenými osobami podle písemných postupů, aby se zajistilo, že správné materiály jsou přesně odváženy nebo odměřeny do čistých a správně označených obalů.

5.33 Každé odvážené nebo odměřené množství látky vydané ke zpracování má být ještě jednou nezávisle překontrolováno a o kontrole má být proveden záznam.

5.34 Výchozí látky vydané pro zpracování určité šarže produktu se mají ponechávat pohromadě a mají být jako celek výrazně označeny.

Výroba meziproductů a nerozplněných produktů

5.35 Před zahájením výroby je potřebné ověřit, že pracoviště a výrobní zařízení jsou čistá a nevyskytují se zde jakékoliv jiné výchozí látky, produkty, jejich zbytky nebo dokumenty, které nejsou potřebné pro zahajovanou činnost.

5.36 Meziproducty a nerozplněné produkty se mají uchovávat za vhodných podmínek.

5.37 Kritické procesy mají být validovány (viz stať Validace v této kapitole).

5.38 Mají se provádět všechny potřebné průběžné výrobní kontroly a kontroly pracovního prostředí a mají se o nich vést zápisy.

5.39 Jakákoliv významnější odchylka oproti očekávanému výtěžku je prověřena a zaznamenána.

Obaly

5.40 Nákupu, zacházení a kontrole primárních a potištěných obalů má být věnována obdobná péče jako výchozím látkám.

5.41 Zvláštní pozornost je potřebné věnovat potištěným obalům. Mají být uskladněny za bezpečných podmínek a zajištěny proti přístupu nepovolaných osob. Řezané štítky a jiné volné potištěné obaly mají být uchovávány a přenášeny v samostatných uzavřených obalech tak, aby nemohlo dojít k záměně. Potištěné obaly smějí být vydávány k použití pouze k tomu oprávněnými pracovníky, schváleným a dokumentovaným postupem.

5.42 Každá dodávka nebo šarže potištěných nebo primárních obalů má dostat určité referenční číselné označení nebo identifikační značku.

5.43 Zastaralé nebo neplatné primární obaly nebo potištěné obaly se mají likvidovat a o likvidaci se má pořídít zápis.

Balení

5.44 Při sestavování plánu balení je potřebné co nejvíce omezit nebezpečí křížové kontaminace, smíchání produktů nebo jejich záměn. Balení různých produktů nemají probíhat v bezprostřední blízkosti, není-li zajištěno jejich fyzické oddělení.

5.45 Před zahájením balení je potřebné ověřit, že pracoviště, plnicí linky, potiskovací stroje a jiná používaná zařízení byla důkladně vyčištěna, a že zde nejsou žádné produkty, materiály nebo dokumenty z předchozí šarže, nejsou-li potřebné pro zahajované balení. Ověření, že plnicí linka může být uvolněna k použití, má být prováděno podle standardního postupu (kontrolního dotazníku).

5.46 Název a číslo šarže zpracovávaného produktu má být viditelně umístěno na každém balicím pracovišti nebo lince.

5.47 Všechny k balení určené produkty a obaly mají být při přebírání oddělením balení zkontrolovány, zda jejich množství, totožnost a kvalita souhlasí s instrukcí pro balení.

5.48 Obaly, do nichž se má léčivý přípravek plnit mají být před rozplňováním čisté. Je potřebné se vyvarovat přítomnosti nepřipustných nečistot jako jsou skleněné střípky nebo kovové částičky.

5.49 Běžně by označování štítky mělo následovat bezprostředně po rozplnění produktu. a uzavření primárních obalů. Není-li tomu tak, je potřebné postupovat vhodným způsobem, tak aby nemohlo dojít k záměnám, smíchání produktů nebo k nalepení nesprávných štítků.

5.50 Jakékoliv dodatečné potiskování konečných produktů probíhající odděleně nebo současně s ostatním balením, má být kontrolováno a zaznamenáno. Provádí-li se potisk ručně, je nutno jej pozorně kontrolovat v pravidelných intervalech.

5.51 Zvláštní pozornost má být věnována používání nařezaných štítků a dodatečnému dotisku údajů potištěných obalů mimo balicí linku. Aby se předcházelo záměnám, dává se běžně přednost štítkům odvíjeným z role před volnými štítky.

5.52 Je potřebné kontrolovat správnou a spolehlivou funkci elektronických čtecích zařízení pro kontrolu kódů, zařízení k odpočítávání štítků a podobných zařízení.

5.53 Natištěné nebo vyražené údaje na obalech mají být výrazné, čitelné a odolné vůči vyblednutí nebo vymazání.

5.54 Kontrola přípravků na lince v průběhu balicí operace má zahrnovat stálé ověřování alespoň těchto bodů:

- a) celkový vzhled hotových balení,
- b) úplnost balení,
- c) rozplňování správného produktu do správných obalů,
- d) správnost dotiskovaných údajů,
- e) funkce kontrolního zařízení linky.

Vzorky odebrané z plnicí linky se již do šarže nemají vracet.

5.55 Produkty, během jejichž rozplňování došlo k nějaké neobvyklé okolnosti, se smějí vrátit do procesu až poté, když byly pracovníky, kteří jsou k tomu oprávněni, přezkoumány a shledány vyhovujícími. O této činnosti má být pořizen zápis.

5.56 Dojde-li při provádění celkové bilance k významnému a neobvyklému rozdílu mezi množstvím nerozplněného produktu, potíštěných obalových materiálů a konečného produktu, je nutné prověřit příčinu a objasnit ji před propuštěním šarže.

5.57 Zůstanou-li po ukončení šarže obaly již označené kódem dané šarže, mají být tyto obaly zničeny a o jejich likvidaci má být pořízen zápis. Vracejí-li se do skladu potíštěné obaly neoznačené kódem šarže, má být dodržen náležitý postup a o vrácení pořízen zápis.

Konečné produkty

5.58 Konečné produkty mají zůstat až do propuštění kontrolou v karanténě za zachování podmínek předepsaných výrobcem.

5.59 Postup hodnocení konečného přípravku a dokumentace požadované pro propuštění konečného produktu je popsán v kapitole 6 (Kontrola jakosti).

5.60 Po propuštění mají být konečné produkty skladovány jako použitelná zásoba za podmínek předepsaných výrobcem.

Zamítnuté, nezpracované a vrácené materiály

5.61 Zamítnuté materiály a produkty mají být zřetelně označeny a mají být uloženy odděleně na vymezeném místě s omezeným přístupem. Mají být vráceny dodavateli, nebo kde je to možné k přepracování nebo k likvidaci. Výše uvedené postupy mají být schváleny oprávněnými pracovníky a zaznamenány.

5.62 Přepracování nepropuštěných přípravků může být pouze výjimečné. Je přípustné pouze za předpokladu, že nebude mít žádný vliv na jakost konečného přípravku a splní-li produkt po přepracování požadavky specifikací, a proběhne-li přepracování definovaným způsobem, schváleným po vyhodnocení možných rizik. O přepracování je potřebné vést záznamy.

5.63 Zpracování všech podílů dřívějších výrobních šarží určitého produktu, které vyhovují požadavkům na jakost, přidáním do šarže stejného přípravku v určeném stupni zpracování má být předem schváleno. Toto zpracování má být provedeno v souladu s definovaným postupem, po vyhodnocení všech s tím spojených rizik, včetně případného vlivu na dobu použitelnosti přípravku. O zpracování je nutno pořídit záznam.

5.64 Oddělení kontroly jakosti má posoudit zda u hotového výrobku, který byl přepracován, nebo byl zpracován s podíly předtím vyrobené šarže, není potřebné zařadit další dodatečné zkoušky jakosti.

5.65 Produkty vrácené z terénu, které nebyly pod kontrolu výrobce, mají být zničeny, pokud není zcela nepochybné, že jejich jakost je vyhovující; v takovém případě lze uvažovat o jejich prodeji, přeznačení, nebo po kritickém vyhodnocení oddělením kontroly jakosti spojení s některou příští výrobní šarží a to v souladu s písemným postupem. Při rozhodování je potřebné brát v úvahu povahu výrobku, zvláštní skladové podmínky, jeho stav, historii a čas, který uplynul od původního propuštění. Vzniknou-li nějaké pochybnosti o jakosti produktu, nemá být znovu propuštěn k expedici a užívání; je však možné jeho zásadní chemické přepracování, aby se z materiálu získala zpět léčivá látka. Všechny tyto postupy mají být vhodně zaznamenány.