

KAPITOLA 3 – PROSTORY A ZAŘÍZENÍ

Tento pokyn je překladem Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Product for Human and Veterinary Use, Part 1, Chapter 3: Premises and Equipment, ve znění platném k 1.3.2015.

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Kapitola 3 revize 4.

Právní základ pro vydávání podrobných pokynů: Článek 47 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků a článek 51 směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. Tento dokument poskytuje návod pro výklad zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi (SVP) pro léčivé přípravky podle směrnice 2003/94/ES pro humánní léčivé přípravky a směrnice 91/412/EHS pro veterinární léčivé přípravky.

Status dokumentu: Revize

Důvody změny: Jediná změna je v odstavci 6 jako část zdokonaleného pokynu k zabránění křížové kontaminace, který je obsažen rovněž v kapitole 5.

Termín účinnosti: 1. března 2015. Toxikologické hodnocení zmíněné v odstavci 6 má být prováděno:

- od 1. června 2015 pro léčivé přípravky nově zaváděné ve sdílených zařízeních;
- před 1. prosincem 2015 pro léčivé přípravky již vyráběné ve sdílených výrobních zařízeních vyrábějících k 31. květnu 2015 pouze humánní léčivé přípravky nebo humánní i veterinární léčivé přípravky;
- před 1. červnem 2016 pro veterinární léčivé přípravky vyráběné ve sdílených výrobních zařízeních vyrábějících k 31. květnu 2015 pouze veterinární léčivé přípravky.

Zásady

Prostory a zařízení musí být umístěny, navrženy, konstruovány a udržovány tak, aby to odpovídalo činnostem, jež v nich mají probíhat. Jejich uspořádání a konstrukce musí minimalizovat riziko chyb a umožňovat účinné čištění a údržbu, tak aby se předcházelo křížové kontaminaci, usazování prachu nebo nečistot a aby se obecně zabránilo jakémukoliv nepříznivému působení na jakost produktu.

Prostory

Obecně

- 3.1 Budovy mají být umístěny v prostředí, jež by společně s opatřeními provedenými k ochraně výroby představovalo nejmenší možné riziko kontaminace výchozích surovin nebo produktů.

- 3.2 Budovy mají být pečlivě udržovány, přičemž má být zajištěno, aby provádění oprav nebo údržby neohrozilo jakost výrobku. Budovy mají být uklízeny, a kde je to potřebné i dezinfikovány, v souladu s podrobnými písemnými postupy.
- 3.3 Osvětlení, teplota, vlhkost a výměna vzduchu mají být přiměřené a takové, aby přímo nebo nepřímo nepříznivě neovlivňovaly léčivé přípravky během výroby a skladování, a/nebo správnou funkci zařízení.
- 3.4 Budovy mají být navrženy a vybaveny tak, aby zajišťovaly nejvyšší možnou ochranu před vnikáním hmyzu nebo jiných živočichů.
- 3.5 Mají být přijata opatření k zabránění vstupu nepovolaných osob. Prostory pro výrobu, skladování a kontrolu jakosti nemají být používány jako průchozí komunikace pracovníky, kteří zde nepracují.

Výrobní prostory

- 3.6 Vhodným designem a vhodnou obsluhou výrobních zařízení má být zabráněno křížové kontaminaci všech produktů. Opatření k zabránění křížové kontaminace mají být přiměřená rizikům. K posouzení a kontrole rizik mají být použity principy řízení rizik pro jakost. V závislosti na úrovni rizika může být nutné vyhradit prostory a zařízení pro výrobní a/nebo balicí operace, aby byla kontrolována rizika představovaná některými léčivými přípravky.

Vyhrazené prostory a zařízení jsou požadovány pro výrobu, pokud léčivý přípravek představuje riziko, protože:

- i. riziko není možno přiměřeně kontrolovat provozními a/nebo technickými prostředky,
- ii. vědecká data z toxikologického hodnocení nepodporují kontrolovatelné riziko (např. alergenní potenciál vysoce senzibilizujících materiálů, jako jsou například beta laktamy) nebo
- iii. příslušné reziduální limity odvozené z toxikologického hodnocení nemohou být uspokojivě stanoveny validovanou analytickou metodou.

Další pokyny lze nalézt v Kapitole 5 a v Doplňcích 2, 3, 4, 5 a 6.

- 3.7 Prostory mají být navrhovány tak, aby výroba probíhala v prostorech vzájemně propojených a logicky seřazených podle sledu výrobních operací a podle požadavků na třídy čistoty ovzduší.
- 3.8 Výrobní prostory a prostory pro uložení rozpracovaných materiálů mají umožnit řádné a logické umístění zařízení a materiálů tak, aby se omezilo na nejnižší míru riziko záměn jednotlivých léčivých přípravků nebo jejich složek, aby se vyloučila křížová kontaminace a aby se omezilo riziko, že dojde k chybnému výrobnímu nebo kontrolnímu kroku nebo k jeho opomenutí.
- 3.9 Všude tam, kde jsou výchozí látky, primární obaly, meziproducty nebo nerozplněné produkty vystaveny vnějšímu prostředí, mají být vnitřní povrchy místností (stěny, podlahy a stropy) hladké, nepopraskané a bez otevřených spár, nemají se z nich uvolňovat částice a mají umožňovat účinné čištění a v případě potřeby dezinfekci.
- 3.10 Potrubí, osvětlení, vzduchotechnické výustky a ostatní technická zařízení mají být navrženy a provedeny tak, aby nevznikaly obtížné čistitelné výklenky. Pokud je to možné, mají být tato technická zařízení přístupná pro údržbu mimo výrobní prostory.

- 3.11 Výlevky mají být dostatečně dimenzované a mají mít vpustě opatřené sifony. Mají být vyloučeny otevřené odpadové kanálky; jsou-li však nezbytné, mají být mělké, snadno čistitelné a dezinfikovatelné.
- 3.12 Výrobní prostory mají být účinně větrány a vybaveny vzduchotechnikou (včetně úpravy teploty, a kde je třeba i filtrací a úpravou vlhkosti vzduchu), mají odpovídat povaze zpracovávaného produktu, prováděným činnostem a vnějšímu prostředí.
- 3.13 Rozvažování výchozích látek se obvykle provádí ve zvláštní místnosti k tomu konstruované.
- 3.14 V případech kdy vzniká prach (např. během vzorkování, vážení, míchání a během výrobních operací nebo při adjustaci suchých produktů) je třeba přijmout zvláštní opatření k zamezení křížové kontaminace a pro usnadnění čištění.
- 3.15 Prostory pro balení léčivých přípravků mají být navrženy a uspořádány pro tento účel, aby se předešlo záměnám a křížové kontaminaci.
- 3.16 Výrobní prostory mají být dostatečně osvětleny, zvláště v místech kde probíhá průběžná optická kontrola.
- 3.17 Průběžné výrobní kontroly smějí být prováděny uvnitř výrobních prostor za předpokladu, že nezpůsobí žádné riziko pro výrobu.

Skladové prostory

- 3.18 Skladové prostory mají mít dostatečnou kapacitu, aby v nich mohly být přehledně uloženy různé druhy materiálů a produktů; výchozí látky a obalový materiál, meziprodukty, nerozplněné a konečné produkty, produkty v karanténě, propuštěné, zamítnuté, vrácené nebo reklamované.
- 3.19 Skladové prostory mají být navrženy nebo upraveny tak, aby zajišťovaly dobré podmínky skladování. Mají být především čisté a suché, s udržováním teploty v přijatelném rozmezí. Kde jsou požadovány zvláštní skladové podmínky (teplota nebo vlhkost), mají být tyto zajištěny, kontrolovány a sledovány.
- 3.20 Rampy, na nichž se zboží přejímá nebo připravuje k odvozu, mají chránit materiál i produkty před vlivem nepříznivých povětrnostních podmínek. Prostory pro příjem zboží mají být navrženy a vybaveny tak, aby bylo možné v případě potřeby obaly před jejich uložením očistit.
- 3.21 Jsou-li vyhrazeny oddělené prostory pro karanténu, musí být jasně označené a přístup do těchto prostor mohou mít pouze pověřené osoby. Jakýkoliv systém nahrazující fyzické oddělení karantény musí přinést rovnocenné zabezpečení.
- 3.22 Obvykle má být k dispozici oddělený prostor pro vzorkování výchozích látek. Probíhá-li vzorkování ve skladových prostorech, má být prováděno tak, aby bylo zabráněno kontaminaci a/nebo křížové kontaminaci.
- 3.23 Zamítnuté, reklamované nebo vrácené materiály nebo produkty mají být skladovány ve vyhrazených prostorech.

- 3.24 Silně účinné výchozí látky nebo produkty se mají skladovat v prostorách, jež jsou bezpečné a jsou zajištěny proti vstupu neoprávněných osob.
- 3.25. Potištěné obaly jsou považovány za kritické pro zajištění shody léčivých přípravků a je nezbytné věnovat zvláštní pozornost tomu, aby tyto materiály byly bezpečně uskladněny v prostorech zajištěných proti vstupu neoprávněných osob.

Prostory kontroly jakosti

- 3.26 Obvykle mají být laboratoře pro kontrolu jakosti odděleny od výrobních prostor. Tento požadavek je zvláště důležitý u laboratoří, kde probíhá kontrola biologických a mikrobiologických materiálů a radioizotopů; tyto laboratoře mají být též vzájemně odděleny.
- 3.27 Kontrolní laboratoře mají být navrženy a konstruovány tak, aby odpovídaly činnostem, jež se v nich mají provádět. Mají mít dostatečné prostory, aby bylo zabráněno záměnám a křížové kontaminaci. Mají být zajištěny i dostatečné prostory ke skladování vzorků a záznamů.
- 3.28 V případě potřeby mají být k dispozici oddělené místnosti k ochraně citlivých přístrojů, např. před otřesy, elektrickými rušivými vlivy, vlhkostí.
- 3.29 V laboratořích, kde se pracuje se zvláštními látkami, jako jsou biologické nebo radioaktivní vzorky, musí být dodrženy příslušné zvláštní požadavky.

Pomocné prostory

- 3.30 Místnosti pro odpočinek a občerstvení mají být odděleny od ostatních prostor.
- 3.31 Šatny, umývárny a toalety mají být na přístupných místech a mají odpovídat počtu pracovníků, kteří je používají. Na toalety nesmí být vstup přímo z výrobních nebo skladových prostor.
- 3.32 Dílny pro údržbáře mají být dle možnosti odděleny od výrobních prostor. Jsou-li ve výrobních prostorech uloženy náhradní díly a nářadí, mají být uloženy v místnostech nebo skříňkách k tomu účelu určených.
- 3.33 Prostory pro ustájení laboratorních zvířat mají být dobře odděleny od všech ostatních prostor, mají mít vlastní vchod (vstup pro zvířata) a vlastní vzduchotechniku.

Zařízení

- 3.34 Výrobní zařízení má být navrženo, konstruováno, umístěno a udržováno tak, aby sloužilo svému zamýšlenému účelu.
- 3.35 Provádění oprav a údržby nemá představovat jakékoliv ohrožení jakosti produktů.

- 3.36 Výrobní zařízení má být navrženo a konstruováno tak, aby mohlo být snadno a dokonale čistitelné. Má být čištěno podle podrobného písemného postupu a uloženo v čistém a suchém stavu.
- 3.37 Mycí a čisticí pomůcky mají být zvoleny a používány tak, aby nebyly zdrojem kontaminace.
- 3.38 Zařízení má být instalováno takovým způsobem, aby bylo zabráněno riziku chyby nebo kontaminaci.
- 3.39 Výrobní zařízení nemá představovat žádný zdroj ohrožení pro produkt. Části zařízení, která jsou ve styku s produktem, nesmí mít reaktivní, adsorbční nebo desorbční vlastnosti v takové míře, že by to ovlivnilo jakost produktu nebo představovalo jakékoliv ohrožení.
- 3.40 Pro výrobu a kontrolu jakosti mají být k dispozici váhy a měřidla s přiměřeným rozsahem a přesností.
- 3.41 Měřidla, váhy, záznamová a řídicí zařízení mají být v pravidelných intervalech metrologicky ověřována vhodnými metodami. O těchto zkouškách mají být prováděny odpovídající záznamy.
- 3.42 Trvale instalovaná potrubí mají být zřetelně označena, aby bylo jasné, jaké médium je jimi vedeno a v případě potřeby i směr jeho toku.
- 3.43 Rozvody destilované vody, deionizované vody nebo, je-li to nezbytné, vody některé další kvality mají být sanitovány podle písemných postupů a mají být stanoveny akční limity pro mikrobiální kontaminaci a opatření, která je nutno přijmout při jejich překročení.
- 3.44 Vadná zařízení mají být, pokud je to možné, odstraněna z prostor pro výrobu a kontrolu, nebo mají být alespoň zřetelně označena jako vadná.