

ANEXA 5

FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE IMUNOLOGICE

Principiu

Fabricarea produselor medicinale veterinare imunologice prezintă caracteristici speciale care trebuie luate în considerare atunci când se implementează și se evaluează sistemul de asigurare a calității.

Datorită numărului mare de specii de animale și al agenților patogeni specifici, varietatea de produse fabricate este foarte largă iar volumul de fabricație este adesea scăzut; din acest motiv, se utilizează activitatea pe bază de „campanie”. Datorită naturii acestei activități (etape de cultivare, lipsa sterilizării finale, etc.) produsul trebuie să fie în mod special, bine protejat împotriva contaminării și contaminării încrucișate. De asemenea, mediul trebuie să fie protejat, mai ales când procesul de fabricație implică utilizarea agenților patogeni sau agenților biologici exotici iar operatorul trebuie să fie în mod special bine protejat atunci când fabricarea implică utilizarea de agenți biologici patogeni pentru om.

Acești factori, împreună cu variabilitatea inerentă a produselor imunologice și cu ineficiența relativă, în special a testelor de control al calității pentru produsul finit în furnizarea informațiilor adecvate despre produs, dovedesc că rolul sistemului de asigurare a calității este de importanță extremă. În mod deosebit, este important ca datele rezultate în urma monitorizării diferitelor aspecte ale BPF (echipament, spații, produs, etc.) să fie riguros evaluate iar deciziile privind măsurile impuse, să fie înregistrate.

Personalul

1. Întregul personal (inclusiv cel implicat în activitatea de întreținere și curățenie) angajat în zonele unde sunt fabricate produse imunologice, trebuie să fie instruit și informat cu privire la igienă și microbiologie. Suplimentar, personalul trebuie să primească o instruire specifică pentru produsele cu care lucrează.

2. Personalul responsabil trebuie instruit formal, în unul sau toate domeniile următoare: bacteriologie, biologie, biometrie, chimie, imunologie, medicină, parazitologie, farmacie, farmacologie, virusologie și medicină

veterinară și de asemenea, să aibă cunoștințe adecvate referitoare la măsurile de protecție a mediului.

3. Personalul trebuie să fie protejat împotriva posibilelor infecții cu agenții biologici folosiți în procesul de fabricație. În cazul agenților biologici cunoscuți a fi cauza apariției unor boli la oameni, vor fi luate măsuri corespunzătoare pentru a preveni infectarea personalului care lucrează cu agentul biologic respectiv sau intră în contact cu animalele implicate în experiment. Unde este cazul, personalul trebuie să fie vaccinat și supus examinării medicale.

4. Trebuie luate măsuri corespunzătoare pentru a evita scoaterea agenților biologici în afara unității de producție, de către personalul care acționează ca purtător. În funcție de tipul de agent biologic, aceste măsuri pot include: schimbarea completă a hainelor și îmbăierea obligatorie, înainte de părăsirea zonei de producție.

5. În mod special pentru produsele imunologice este importantă evitarea riscului contaminării sau contaminării încrucișate de către personal.

Prevenirea contaminării de către personal, trebuie să fie realizată printr-un set de măsuri și proceduri care să asigure că în timpul diferitelor etape ale procesului de producție este utilizat echipament de protecție adecvat.

Prevenirea contaminării încrucișate de către personalul implicat în producție trebuie realizată printr-o serie de măsuri și proceduri care să asigure că acesta nu trece dintr-o zonă în alta decât dacă s-au luat măsuri adecvate pentru a elimina riscul de contaminare. În cursul unei zile de lucru, personalul nu trebuie să treacă din zonele unde este posibilă contaminarea cu microorganisme vii sau din zonele unde sunt adăpostite animale, către spațiile unde sunt manipulate alte produse sau organisme. Dacă astfel de treceri sunt inevitabile, personalul implicat trebuie să urmeze proceduri de curățire și decontaminare bine stabilite, inclusiv schimbarea hainelor și a pantofilor, iar atunci când este necesar, duș.

Personalul care intră într-o zonă izolată în care în ultimele 12 ore nu au fost manipulate organisme în cadrul unor operații cu circuit deschis, pentru a verifica pe culturi în sticlărie sigilată, cu suprafața decontaminată, nu va fi considerat că prezintă risc de contaminare, în afara cazului în care organismul implicat a fost un agent biologic exotic.

Spații

6. Spațiile trebuie proiectate astfel încât să se poată controla atât riscul pentru produs, cât și pentru mediul înconjurător. Această cerință poate fi îndeplinită prin folosirea de zone curate, controlate.

7. Agenții biologici vii trebuie manipulați în zone izolate. Nivelul de contaminare trebuie să depindă de patogenitatea microorganismelor și de clasificarea ca agent biologic exotic. De asemenea, trebuie respectate prevederile Directivelor 90/219/EEC și 90/220/EEC transpuse în legislația națională prin Hotărârea de Guvern nr. 1.092 din 16 august 2006 privind protecția lucrătorilor împotriva riscurilor legate de expunerea la agenți biologici în muncă, publicată în Monitorul Oficial nr. 762 din 7 septembrie 2006.

8. Agenții biologici inactivați trebuie manipulați în zone curate. Când se manipulează celule neinfectate, izolate din organisme pluricelulare, trebuie folosite zone curate iar în unele cazuri medii cu filtrare sterilă.

9. Operațiunile cu circuit deschis care implică produse sau componente care nu urmează a fi sterilizate, trebuie efectuate în interiorul unei stații de lucru cu flux laminar (clasa A) situată într-o zonă de clasă B.

10. Operațiile în care sunt manipulați agenți biologici vii (control de calitate, servicii de diagnostic și cercetare) trebuie să fie izolate și separate în mod corespunzător, dacă operațiunile de producție sunt efectuate în aceeași clădire. Nivelul de „încărcătură” trebuie să depindă de patogenitatea agenților biologici și de clasificarea acestora ca agenți biologici exotici. Atunci când sunt efectuate activități de diagnostic, există riscul introducerii de organisme cu patogenitate ridicată. De aceea, nivelul de „încărcătură” trebuie să fie adecvat pentru a face față la toate riscurile de acest fel.

11. Spațiile utilizate trebuie să fie ușor de dezinfectat și trebuie să aibă următoarele caracteristici:

- a) să nu existe comunicare directă cu exteriorul a aerului ventilat;
- b) ventilație cu aer la presiune negativă. Aerul trebuie să fie extras prin filtre HEPA; să nu fie recirculat decât în aceeași zonă și să se asigure în continuare folosirea filtrării HEPA; în mod normal, această condiție poate fi îndeplinită prin dirijarea aerului recirculat prin utilizarea filtrelor HEPA din zona respectivă. Cu toate acestea, recircularea aerului între zone poate fi permisă, cu condiția ca aerul să treacă prin două eșapamente de evacuare ale

filtrului HEPA, care este în mod continuu monitorizat pentru integritate și pentru care există măsuri adecvate pentru ieșirea în siguranță a aerului evacuat, dacă acest filtru se defectează.

c) aerul din zonele de fabricație folosite pentru manipularea organismelor exotice trebuie să fie evacuat prin 2 seturi de filtre HEPA montate în serie, iar aerul din zona de producție nu se recirculă;

d) un sistem pentru colectarea și dezinfectarea apelor reziduale, inclusiv condensatele contaminate de la sterilizatoare, biogeneratoare, etc. Deșeurile solide, inclusiv carcacele de animale, trebuie să fie dezinfectate, sterilizate sau incinerate, după caz. Filtrele contaminate trebuie să fie îndepărtate folosind o metodă sigură.

e) dacă este necesar, vestiarele, proiectate și utilizate ca filtre, să fie echipate cu facilități pentru spălare și duș. Nu trebuie să se creeze diferențe ale presiunii aerului sau curenți de aer între zona de lucru și mediul înconjurător extern, astfel încât să nu existe riscul contaminării hainelor purtate în afara zonei.

f) un sistem de blocare a aerului pentru trecerea echipamentului, care este construit în așa fel încât să nu existe nici un curent de aer contaminat între zona de lucru și mediul înconjurător extern sau risc de contaminare a echipamentului în interiorul zonei de siguranță. Filtrul de aer trebuie să fie de o mărime care să permită o decontaminare efectivă a suprafeței materialelor trecute prin acesta. Trebuie acordată o atenție deosebită coordonării mecanismelor la ușa dintre zonele de siguranță, pentru ca procesul de decontaminare să fie efectiv.

g) în multe situații, autoclave barieră cu ușă dublă, pentru înlăturarea sigură a materialelor reziduale și introducerea de articole sterile.

12. Vestiarele și camerele de trecere trebuie să aibă un sistem de blocare sau alte sisteme potrivite pentru a preveni deschiderea a mai mult de o ușă în același timp. Vestiarele trebuie să fie alimentate cu aer filtrat la același standard, ca și acela pentru zonele de lucru și echipat cu facilități pentru extracția aerului, pentru a produce o circulație adecvată a aerului, independentă de cea din zona de lucru. Spațiile de trecere a echipamentelor ar trebui ventilate în mod normal în același fel, dar pot fi acceptate și pasaje neventilate, sau acelea cu aer furnizat.

13. Operațiile de producție (de ex.: cele de menținere a culturilor celulare, de preparare a mediilor, de preparare a culturilor de virus) care ar putea cauza contaminări, ar trebui efectuate în zone separate. Animalele și produsele lor trebuie manipulate utilizând măsuri de precauție adecvate.

14. Zonele de producție în care sunt manipulați agenții biologici, în mod special cei rezistenți la dezinsecții (ex: bacteriile formatoare de spori) trebuie să fie separate și destinate acelor scopuri speciale, până când agenții biologici au fost inactivați.

15. Cu excepția operațiunilor de amestecare și a celor ulterioare de umplere, în interiorul unei zone trebuie manipulat un singur agent biologic.

16. Zonele de producție trebuie proiectate astfel încât să permită dezinsecția între „campanii”, folosind metode validate.

17. Producerea de agenți biologici poate avea loc în zone controlate și este realizată cu echipament în totalitate închis și sterilizat la cald, toate legăturile fiind de asemenea sterilizate la cald înainte și după lucru. Se poate accepta ca legăturile să fie făcute într-un flux de aer laminar, asigurând că acestea sunt puține la număr, sunt folosite tehnici aseptice potrivite și nu există nici un risc de pierderi.

Parametrii de sterilizare folosiți înainte de întreruperea legăturilor trebuie să fie validați pentru organismele care sunt folosite.

Produse diferite pot fi amplasate în diferiți biogeneratori în interiorul aceleiași zone, cu condiția să nu existe nici un risc de contaminare încrucișată accidentală. Cu toate acestea, organismele supuse unor cerințe speciale pentru izolare trebuie să fie plasate în zone speciale pentru astfel de produse.

18. Spațiile utilizate ca adăposturi pentru animalele folosite pentru producție, trebuie să fie asigurate cu o izolare potrivită și/sau măsuri de curățare a zonei și trebuie separate de alte adăposturi pentru animale. Adăposturile pentru animalele folosite pentru controlul calității, care implică utilizarea agenților biologici patogeni, trebuie să fie corespunzătoare.

19. Accesul la zonele de producție trebuie permis numai personalului autorizat. Dacă este necesar, trebuie afișate proceduri scrise, clare și concise.

20. Documentația referitoare la spații trebuie să fie disponibilă, în dosarul de referință al unității.

Adresa fabricii și clădirile trebuie descrise cu suficiente detalii (prin intermediul planurilor și explicațiilor scrise) astfel încât scopul și condițiile de folosire a tuturor spațiilor să fie corect identificate, precum și agenții biologici care sunt manipulați în interiorul acestora.

Circulația persoanelor și a produselor trebuie de asemenea, foarte bine stabilită.

Trebuie identificate speciile de animale din adăposturi sau din alte amplasamente, precum și activitățile care se desfășoară în vecinătatea acestora.

Planurile spațiilor izolate și/sau zonelor curate trebuie să descrie sistemul de ventilație și să indice intrările și ieșirile, filtrele și specificațiile acestora, numărul de schimburi de aer/oră și gradientii de presiune. Planurile trebuie să indice gradientii de presiune monitorizați de indicatorul de presiune.

Echipamente

21. Echipamentul folosit trebuie să fie proiectat și construit astfel încât să îndeplinească cerințele speciale pentru fabricarea fiecărui produs. Înainte de a fi introdus în lucru, echipamentul trebuie să fie verificat și validat, iar această operație trebuie să se efectueze periodic.

22. Când este necesar, echipamentul trebuie să asigure o izolare primară satisfăcătoare a agenților biologici. După caz, echipamentul trebuie astfel proiectat și construit încât să permită o decontaminare efectivă și ușoară și/sau sterilizare.

23. Echipamentul închis, folosit pentru izolarea primară de agenți biologici, trebuie să fie proiectat și construit astfel încât să prevină orice pierdere sau formare de picături și aerosoli.

Admișiile și ieșirile pentru gaze trebuie să fie protejate astfel încât să realizeze o izolare adecvată (ex: prin folosirea de filtre hidrofobe sterilizate).

Introducerea sau scoaterea materialului trebuie să aibă loc folosind un sistem de sterilizare închis sau dacă este posibil, un flux de aer laminar.

24. Acolo unde este cazul, echipamentul trebuie să fie corect sterilizat înainte de utilizare, de preferat cu aer uscat sub presiune. Dacă nu poate fi folosită această metodă, datorită naturii echipamentului, pot fi acceptate și alte metode. Este important să nu se omită și elementele individuale (suportul centrifugelor și băile de apă).

Echipamentul folosit pentru purificare, separare sau concentrare trebuie să fie sterilizat sau dezinfectat, cel puțin după fiecare utilizare a acestuia pentru produse diferite. Efectul metodelor de sterilizare asupra

eficienței și validității echipamentului trebuie studiat pentru a determina perioada de folosirea echipamentului.

Toate procedurile de sterilizare trebuie să fie validate.

25. Echipamentul trebuie să fie proiectat în așa fel încât să prevină orice amestec între diferite organisme sau produse. Conductele, valvele și filtrele trebuie identificate fiecare după rolul acesteia.

Vor fi folosite incubatoare separate pentru containerele infectate și pentru cele neinfectate, cât și pentru diferite organisme sau celule. Incubatoarele care conțin mai mult decât un organism sau tip de celulă, vor fi acceptate numai dacă sunt realizate etape adecvate pentru sigilare, decontaminare a suprafeței și separare a containerelor. Recipientele pentru culturi, etc. trebuie să fie etichetate în mod individual. Curățarea și dezinfectarea recipientelor pot fi dificile și de aceea trebuie să li se acorde o atenție specială.

Echipamentul folosit pentru depozitarea agenților biologici sau produselor trebuie să fie proiectat și folosit astfel încât să prevină orice amestec posibil. Toate obiectele depozitate trebuie etichetate clar și așezate în containere etanșe. Stocurile de tulpini de organisme sau celule trebuie depozitate într-un echipament special dedicat.

26. Echipamentele relevante, precum cele de control al temperaturii cerute, trebuie dotate cu sisteme de alarmă și/sau sisteme de înregistrare. Pentru evitarea deficiențelor, ar trebui implementat un sistem de monitorizare preventivă, împreună cu un sistem avansat de analiza a datelor înregistrate.

27. Încărcarea liofilizatoarelor necesită o zonă corespunzătoare curată/izolată. Descărcarea liofilizatoarelor contaminează mediul din imediata apropiere. De aceea, pentru liofilizatoarele simple, zona curată trebuie să fie decontaminată înainte de introducerea în zonă a unei alte serii de fabricație, în afara cazului în care acesta conține aceleași organisme iar liofilizatoarele cu ușă dublă trebuie să fie sterilizate după fiecare ciclu, numai dacă acestea nu au fost deschise într-o zonă curată.

Sterilizarea liofilizatoarelor trebuie efectuată în conformitate cu prevederile pct. 24. În cazul campaniilor de lucru, liofilizatoarele trebuie să fie sterilizate cel puțin după fiecare campanie.

Animale și adăposturi pentru animale

28. Trebuie respectate cerințele generale privind adăposturile pentru animale, îngrijire și carantină, prevăzute în Directiva 86/609/EEC transpusă în legislația națională prin Ordonanța de Guvern nr. 37 din 30 ianuarie 2002 pentru protecția animalelor folosite în scopuri științifice sau în alte scopuri experimentale, publicată în Monitorul Oficial nr. 95 din 2 februarie 2002.

29. Adăposturile animalelor trebuie să fie separate de alte spații de producție și să fie proiectate în mod corespunzător.

30. Starea de sănătate a animalelor folosite pentru producție trebuie să fie definită, înregistrată și monitorizată. Anumite animale trebuie să fie manipulate în conformitate cu prevederile monografiilor specifice (ex: SPF - efective libere de agenți patogeni).

31. Animalele, agenții biologici și testele efectuate, trebuie să facă obiectul unui sistem de identificare pentru prevenirea oricărui risc de confuzie și pentru supravegherea tuturor riscurilor posibile.

Dezinfecție – Eliminarea deșeurilor

32. Dezinfecția și/sau eliminarea deșeurilor și apelor reziduale sunt deosebit de importante în cazul fabricării de produse medicinale veterinare imunologice. De aceea, trebuie acordată o atenție deosebită procedurilor și echipamentelor care urmăresc să evite contaminarea mediului, precum și validării acestora.

Producție

33. Datorită unei largi varietăți de produse și frecvenței numărului mare de etape implicate în procesul de fabricație al produselor medicinale veterinare imunologice, trebuie acordată o atenție deosebită utilizării procedurilor de operare validate, monitorizării constante a tuturor etapelor producției și a controalelor interfazice.

Suplimentar, trebuie acordată o atenție deosebită materiilor prime, mediilor și modului de utilizare a sistemului lotului de însămânțare.

Materii prime

34. Alegerea materiilor prime trebuie să fie clar definită în specificații scrise. Acestea trebuie să includă detalii cu privire la: furnizor, metoda de fabricație, originea geografică și speciile de animale de la care provin

materiile prime. Trebuie incluse controalele care se aplică materiilor prime. Controalele microbiologice au o importanță deosebită.

35. Rezultatele testelor efectuate pentru materiile prime trebuie să corespundă specificațiilor. În cazul în care efectuarea testelor necesită o perioadă lungă de timp (ex: ouă provenite de la efective SPF), ar putea fi necesară prelucrarea materiilor prime, înainte ca rezultatele controalelor analitice să fie disponibile. În astfel de cazuri, eliberarea produsului finit este condiționată de rezultatele satisfăcătoare ale testelor efectuate pentru materiile prime.

36. Trebuie acordată o atenție deosebită cunoașterii sistemului furnizorilor de asigurare a calității, pentru evaluarea oportunității sursei și extinderii testelor de control a calității cerute.

37. Atunci când este posibil, este de preferat să se utilizeze pentru sterilizarea materiilor prime metoda sterilizării prin căldură. Dacă este necesar, pot fi folosite și alte metode validate, ca de exemplu iradierea.

Medii

38. Capacitatea mediilor de a susține „creșterea” dorită trebuie validată în prealabil.

39. Este de preferat ca mediul de creștere să fie sterilizat pe loc sau pe parcurs. Metoda preferată este sterilizarea prin căldură. Gazele, mediile, acizii, bazele, agenții de spumare și alte materiale introduse în biogeneratoarele sterile, trebuie să fie ele însele sterile.

Lot sămânță și sistemul „bancă de celule”

40. Pentru prevenirea producerii unor modificări nedorite ale proprietăților care pot rezulta din sub-cultivări repetate sau generații multiple, fabricarea de produse medicinale veterinare imunologice, obținută prin culturi microbiene celulare, de țesuturi sau prin cultivarea pe embrioni și animale, trebuie să fie bazată pe un sistem de loturi de sămânță sau bancă de celule.

41. Numărul de pasaje între lotul sămânță sau banca de celule și produsul finit trebuie să fie în concordanță cu datele din dosarul prezentat pentru obținerea autorizației de comercializare.

42. Loturile sămânță și băncile de celule trebuie caracterizate corespunzător și testate pentru contaminanți. Trebuie să fie stabilite criteriile de acceptare pentru noile loturi sămânță. Loturile sămânță și băncile de celule vor fi stabilite, depozitate și utilizate în așa fel încât să fie redus la minimum riscul de contaminare sau orice altă alterare. În timpul stabilirii lotului sămânță sau a băncii de celule, nici un material viu sau infecțios (ex: virus sau linii celulare) nu vor fi manipulate simultan, în aceeași zonă sau de către aceeași persoană.

43. Stabilirea lotului sămânță și a băncii de celule ar trebui să fie efectuată într-un mediu adecvat, pentru a proteja atât lotul sămânță și banca de celule, cât și dacă este posibil, personalul care le manipulează și mediul înconjurător extern.

44. Trebuie descrise în totalitate originea, forma și condițiile de depozitare ale materialului de însămânțare. Trebuie asigurate evidențe ale stabilității și recuperării pentru semințe și celule. Containerele de depozitare trebuie să fie închise ermetic, clar etichetate și depozitate la o temperatură adecvată. Condițiile de depozitare vor fi monitorizate corespunzător. Trebuie păstrat un inventar și fiecare container trebuie numerotat.

45. Manipularea materialului trebuie permisă numai personalului autorizat iar aceasta trebuie efectuată sub supravegherea unei persoane responsabile. Diferitele loturi de semințe sau bănci de celule vor fi depozitate astfel încât să se evite confuzia sau erorile de contaminare încrucișată. Este de dorit ca loturile de semințe și băncile de celule să fie porționate și depozitate în locuri diferite, astfel încât să se reducă la minim riscul unei pierderi totale.

Principii de operare

46. În timpul procesului de fabricație trebuie evitată sau redusă formarea de picături și de spumă. Procedurile de centrifugare și amestecare care pot duce la formarea de picături trebuie efectuate în zone izolate sau curate, corespunzătoare pentru a preveni transferul de organisme vii.

47. Pierderile prin scurgeri accidentale, în special de organisme vii, trebuie să fie rezolvate rapid și în siguranță. Măsurile de decontaminare validate, trebuie să fie disponibile pentru fiecare organism. În cazul în care sunt implicate tulpini diferite ale unei singure specii de bacterii sau virusuri, este necesar ca procesul să fie validat numai față de una dintre acestea, în

afara cazului în care există motive să se considere că rezistența acestora poate varia semnificativ față de agenții implicați.

48. Atunci când este posibil, operațiile care implică transferul de materiale (medii, culturi, produse sterile) trebuie efectuate în sisteme închise pre-sterilizate. În cazul în care nu este posibil, operațiile de transfer trebuie protejate prin stațiile de lucru cu flux laminar (hote cu flux laminar).

49. Adăugarea în biogeneratoare sau alte recipiente de medii sau culturi trebuie efectuată cu grijă, în condiții controlate, pentru a se asigura faptul că nu se produce o contaminare. La adăugarea de culturi, se va sigura faptul că recipientele sunt corect conectate.

50. Atunci când este necesar, de exemplu când două sau mai multe fermentatoare se află împreună în aceeași zonă, orificiile pentru adăugarea și prelevarea probelor și conectorii (după conectare, înainte de adăugarea sau prelevarea produsului și din nou înainte de deconectare) acestea trebuie să fie sterilizate prin metoda sterilizării cu abur. În alte circumstanțe, dezinfectia chimică a orificiilor și protecția cu flux de aer laminar a conectorilor pot fi admise.

51. Echipamentul, sticlăria, suprafețele externe ale containerelor produselor și alte materiale de acest fel trebuie să fie dezinfectate înaintea transferului dintr-o zonă izolată, prin utilizarea unei metode validate (vezi pct.47). În zona respectivă, este permis numai echipamentul strict necesar pentru efectuarea operațiilor în conformitate cu standardele de Bună Practică de Fabricație. În cazul în care contaminarea este evidentă (ex: pete, aerosoli) sau dacă sunt implicate organisme exotice, documentele de lucru trebuie dezinfectate în mod adecvat sau prin transferarea informației prin alte mijloace (fax, fotocopie).

52. Deșeurile lichide sau solide, (ca de exemplu resturile după recoltarea din embrioni, sticlăria de culturi eliminată, culturile sau agenții biologici nedoriți) trebuie sterilizate sau dezinfectate înainte de transferul dintr-o zonă izolată. Cu toate acestea în unele cazuri, pot fi utilizate metode alternative precum: utilizarea de containere și conducte sigilate.

53. Articolele și materialele, inclusiv documentația, care intră într-o zonă de producție, trebuie să fie controlate cu atenție pentru a asigura că sunt introduse numai articolele și materialele care sunt implicate în procesul de

producție. Trebuie să existe un sistem care să asigure că articolele și materialele care intră și ies din zonă se compensează, astfel încât să nu existe acumulări în zonă.

54. Este necesar ca materialele și articolele termorezistente să intre într-o zonă curată sau izolată, printr-o autoclavă sau cuptor cu 2 intrări. Materialele și articolele termosensibile trebuie să intre printr-un filtru de aer, cu uși cuplate, în care sunt dezinfectate. Sterilizarea materialelor și articolelor în alte condiții este acceptată cu condiția ca acestea să fie dublu împachetate și să treacă printr-un filtru de aer, ținând cont de precauțiile necesare.

55. Trebuie luate măsuri pentru evitarea contaminării sau confuziilor în timpul incubării. Trebuie să existe proceduri de curățare și dezinfectare pentru incubatoare. Recipientele din incubatoare trebuie să fie clar etichetate.

56. Cu excepția operațiilor de amestecare și de umplere ulterioară (sau atunci când sunt utilizate sisteme total închise), în interiorul zonei de producție, pe toata durata procesului, poate fi manipulat numai un singur agent biologic viu. Zonele de producție trebuie să fie eficient dezinfectate între manipulările unor agenți biologici vii diferiți.

57. Produsele trebuie să fie inactivate prin adăugarea de substanțe inactivante, prin agitare continuă. Amestecul trebuie apoi transferat într-un alt vas steril, în afara cazului în care recipientul are mărimea și forma necesare pentru a fi ușor de răsturnat și agitat, astfel încât să umezească toate suprafețele interne, cu culturile finale/amestecurile inactivante.

58. Recipientele care conțin produse inactivate nu trebuie să fie deschise sau eșantionate în zone ce conțin agenți biologici vii. Toate procesările ulterioare ale produselor inactivate trebuie să fie efectuate în zone curate de clasă A-B sau cu echipament închis destinat pentru produsele inactivate.

59. Trebuie acordată o atenție deosebită validării metodelor de sterilizare, dezinfectare, transferului de virus și inactivării.

60. Umplerea recipientelor trebuie efectuată cât mai repede posibil, după fabricare. Înainte de umplere, containerele pentru produsele vrac,

trebuie să fie sigilate, etichetate corespunzător și depozitate în condiții speciale de temperatură.

61. Trebuie să existe un sistem pentru asigurarea integrității și închiderii recipientelor după umplere.

62. Închiderea flacoanelor care conțin agenți biologici vii, trebuie efectuată astfel încât să asigure că nu se produce contaminarea altor produse sau eliminări de agenți biologici vii în alte zone sau în mediul înconjurător extern.

63. Din diferite motive pot exista întârzieri între umplerea recipientelor finale, etichetare și ambalare. Trebuie să existe specificații pentru procedurile de depozitarea a recipientelor neetichetate, pentru a preveni confuziile și pentru asigurarea condițiilor de depozitare satisfăcătoare. Trebuie acordată o atenție deosebită depozitării produselor fotosensibile sau celor termosensibile. Temperaturile de depozitare vor fi specificate.

64. Pentru fiecare etapă de producție, cantitatea de produs obținută trebuie să fie corespunzătoare celei prevăzute pentru procesul respectiv. Orice diferență semnificativă trebuie investigată.

Controlul Calității

65. Controalele interfazice au un rol deosebit de important în asigurarea permanente a calității produselor medicinale biologice. Controalele care sunt esențiale pentru calitate (ex: îndepărtarea virusului) dar care nu pot fi efectuate pentru produsul finit, trebuie să fie efectuate într-o etapă de producție corespunzătoare.

66. Poate fi necesar să se păstreze probe de produse intermediare într-o cantitate suficientă și în condiții adecvate de depozitare, pentru a permite repetarea sau confirmarea controlului seriei.

67. Poate exista o cerere pentru monitorizarea continuă a datelor în timpul procesului de producție, de exemplu monitorizarea parametrilor fizici în timpul fermentației.

68. Cultura continuă de produse biologice, reprezintă o practică comună și este necesar să se acorde o atenție deosebită cerințelor privind controlul calității, ce rezultă din acest tip de metodă de producție.