

STERIILSETE RAVIMITE TOOTMINE

Põhinõue

Steriilsete ravimite tootmisel peab täitma erinõudeid, et mikroorganismide, osakeste ja pürogeenidega saastumise oht oleks minimaalne. Väga olulised on töötajate oskused, koolitus ning suhtumine. Eriti tähtis on kvaliteedi tagamine. Steriilsete ravimite tootmisel peab täpselt järgima kehtestatud ning valideeritud valmistamismeetodeid ja protseduureegleid. Steriilsuse või teiste kvaliteedi näitajate hindamisel ei või tugineda üksnes tootmise lõpp-protsessidele või valmistoote analüüsile.

Steriilsus tähendab elusate organismide puudumist. Steriilsustesti tingimused on toodud Euroopa Farmakopöas.

Märkus:

Käesolev eeskiri ei kehtesta üksikasjalikke meetodeid õhu, pindade jms puhtuse määramiseks. Nimetatud valdkonnas tuleks juhendada teistest dokumentidest, nt asjakohastest standarditest.

Üldnõuded

1. Steriilsete ravimite tootmine peab toimuma nn puhtas tsoonis, millesse personal siseneb ning seadmed ja materjalid saavad lüüside kaudu.

Puhas tsoon on ala, milles kindlaksmääratud viisil kontrollitakse osakeste ja mikroorganismide sisaldust tootmiskeskonnas ning mis on ehitatud ja mida kasutatakse nii, et väheneks saastuse sissetoomine, tekitamine ja kinnipidamine.

Lüüs on suletud ruum kahe või enama uksega, mis asub kahe või enama ruumi vahel, nt kahe erineva puhtusklassiga ruumi vahel, ning mille eesmärgiks on hoida ruumi sisenemise ajal kontrolli all ruumidevahelist õhuvahetust. Lüüs on kavandatud ja mõeldud kasutamiseks inimestele või materjalidele/toodetele.

Puhast tsooni peab hoidma korras järgides sobivat puhtusstandardit. Tsooni puhutav õhk peab olema filtreeritud läbi sobiva efektiivsusega filtrite.

2. Erinevad tööoperatsioonid – materjalide ettevalmistus, ravimi valmistamine ja villimine – peavad toimuma puhtas tsoonis üksteisest eraldatud kohtades.

Tootmisoperatsioonid jagunevad kahte kategooriasse:

- 1) lõppsteriliseerimisega tootmine,
- 2) kogu ulatuses või teatud etappidel aseptiline tootmine.

3. Puhas tsoon steriilsete ravimite tootmiseks on klassifitseeritud tootmiskeskonna nõutavate omaduste alusel. Et oht ravimite või käsitsetavate materjalide saastumiseks mikroorganismide või osakestega oleks minimaalne, nõuab iga tootmisoperatsioon toimumise ajal sobivat tootmiskeskonna puhtuse taset.

Selleks et tootmiskeskond vastaks tingimustele tööajal, peab tsooni kavand tagama õhu kindlaksmääratud puhtuse puhkeajal. «Puhkeajal» tähendab, et seadmete paigaldus on lõpetatud, tootmiseseadmed on paigutatud oma kohtadele ning töötavad, kuid ruumis ei viibi inimesi. «Tööajal» tähendab, et seadmestik töötab ettenähtud töökorras ning ruumis tegutseb ettenähtud arv inimesi. Tööaja ning puhkeaja puhtuse tase peab olema kehtestatud igale puhtale ruumile või puhaste ruumide kompleksile.

Steriilsete ravimite tootmises eristatakse nelja klassi.

A klass: lokaalne tsoon kõrge ohutusega operatsioonide läbiviimiseks, nt villimiseks, lahtiste ampullide ja viaalide käsitsemiseks, aseptiliste ühenduste tegemiseks. Tavaliselt saavutatakse vajalikud tingimused laminaarse õhuvooluga töökoha abil. Laminaarse õhuvoolu süsteem peab andma avatud ruumis (st mitte isolaatoris) töökohal õhu homogeenseks voolukiiruseks 0,36–0,54 m/s (ligikaudne väärtus). Laminaarsuse püsimine peab olema tõendatud ja valideeritud.

Isolaatorites võib kasutada ühesuunalist õhuvoolu ning väiksemaid õhu voolukiirusi.

B klass: aseptilisel valmistamisel ja villimisel A tsooni taust.

C ja D klass: puhtad tsoonid madalama ohutusega etappideks steriilsete ravimite tootmisel.

Erinevate klasside õhu puhtus osakeste sisalduse alusel:

	puhkeajal (b)		tööajal (b)	
	maksimaalselt lubatud osakeste arv/m ³ õhus (a)			
	0,5 µm(d)	5 µm	0,5 µm(d)	5 µm
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	– (f)	– (f)

Märkused:

(a) Osakeste sisalduse määramiseks peab olema individuaalne osakeste loendaja, mis loendab tabelis ettenähtud suurusega või suuremaid osakesi.

- Pidevalt töötav süsteem peab olema osakeste sisalduse määramiseks A klassis, soovitatavalt ka A klassi ümbritsevas B klassis.
- Igapäevaseks määramiseks peab proovi suurus olema A ja B klassi jaoks ning soovitatavalt ka C klassi jaoks vähemalt 1 m³.
- (b) Puhkeajale esitatud tingimused peab saavutama pärast tootmiskeskkonna «isepuhastumiseks» vajaliku 15–20 minuti (ligikaudu) möödumist töö lõpetamisest, kui ruumis ei viibi inimesi.
- A klassi tööaja tingimustele peab vastama lahtist toodet või avatud anumad vahetult ümbritsev tsoon. On arvestatud, et villimise ajal ei ole alati võimalik esitatud tingimusi villimise kohal täita, sest tootest endast võib eralduda osakesi või piisku.
- (c) B, C ja D klassi taseme saavutamiseks peab õhuvahetuse ulatus vastama ruumi suurusele, seadmetikule ja töötavale personalile. Õhuvahetuse süsteemis peavad olema sobivad terminaalsed filtrid, nt HEPA filter A, B ja C klassi jaoks.
- (d) Puhkeaja ja tööaja kohta toodud maksimaalsed osakeste sisaldused vastavad 0,5 µm osakeste osas ligikaudu puhtusklassidele standardi EN/ISO 14644-1.
- (e) Nendes ruumides ei tohiks üldse olla 5 µm suurusi või suuremaid osakesi. Kuna osakeste puudumist ei ole statistiliselt võimalik tõendada, on piirkontsentratsiooniks kehtestatud 1 osake/m³. Puhta tsooni kvalifitseerimisel tuleb tõendada, et tsoon vastab püsivalt kehtestatud nõuetele.
- (f) Nõuet ei ole kehtestatud. Tsoonile esitatavad nõuded ja piirangud sõltuvad tsoonis tehtavatest operatsioonidest.
- Teiste parameetrite, näiteks temperatuuri ja suhtelise õhuniiskuse väärtused olenevad ravimist ja tööoperatsioonidest. Need parameetrid ei tohi mõjutada puhtusele kehtestatud tingimusi.

Näited tööoperatsioonidest:

Klass	Lõppsteriliseerimisega ravimite tootmisoperatsioonide näited (vt ka käesoleva lisa p 11)
A	Villimine, kui ohutase on tavalisest kõrgem.
C	Lahuste valmistamine, kui ohutase on tavalisest kõrgem. Villimine.
D	Materjalide ja lahuste valmistamine järgnevas villimiseks.

Klass	Aseptiliselt valmistatavate ravimite tootmisoperatsioonide näited (vt ka käesoleva lisa p 12)
A	Aseptiline valmistamine ja villimine.
C	Lahuste valmistamine järgnevas filtreerimiseks.
D	Pestud materjalide käsitlemine.

4. Erinevate klasside puhtuse kontrollimiseks tööajal tuleb pidevalt jälgida osakeste esinemist.

5. Erinevate klasside puhtuse kontrollimiseks tööajal tuleb pidevalt jälgida mikroorganismide esinemist.

Aseptiliste operatsioonide läbiviimisel peab kontrollimine olema sage. Kasutada tuleb nt setteplaate, õhu läbivoolul põhinevaid seadmeid, pindade puhtuse määramise vahendeid (kontaktplaat, tampoonid vm). Kui proove võetakse töö ajal, ei tohi proovide võtmise meetodika tsooni puhtusele kahjulikult mõjuda. Kontrollimise tulemusi peab arvestama partii dokumentatsiooni läbivaatamisel enne valmistoodangu vabastamist. Pindasid ja töötajaid tuleb kontrollida pärast kvaliteeti otseselt mõjutavate operatsioonide lõpetamist.

Täiendav mikrobioloogiline kontroll on vajalik ka väljaspool tootmisoperatsioone, nt pärast süsteemide valideerimist ja puhastamist.

	Soovituslik maksimaalne mikroorganismide arv (a)			
	õhk pmü/m ³	setteplaat (diam. 90 mm) pmü/4 t jooksul (b)	kontaktplaat (diam. 55 mm) pmü/plaadi kohta	kindaproov 5 sõrme pmü/kinda kohta
A	1	1	1	1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Märkused:

pmü = pesa moodustav ühik

(a) tabelis on keskmised väärtused.

(b) üksikuid setteplaate võib hoida avatult vähem kui 4 tundi.

6. Saastusele mikroorganismide ja osakestega peavad olema kehtestatud sobivad hoiatavad ning tegutsemist nõudvad piirid. Protseduurireeglites tuleb kindlaks määrata korrigeerivad meetmed juhuks, kui piirid on ületatud.

Isolaatoritehnoloogia

7. Isolaatoritehnoloogia kasutamine inimese sekkumise vähendamiseks tootmistsoonis võib oluliselt vähendada aseptiliselt valmistatavate toodete

saastumise ohtu keskkonna mikroorganismidega. Isolaatorite ja teistsaldusvahendite kavandeid on mitmesuguseid. Isolaatori ja taustkeskkonna kavandid peavad vastavates tsoonides tagama õhu nõutava kvaliteedi. Isolaatorite tootmisel kasutatakse mitmesuguseid materjale, mis võivad puruneda ning põhjustada leket. Teistsaldusvahendite keerukus võib varieeruda ühe- või kaheükselise vahendist kuni täielikult suletud süsteemideni, mille koosseisu kuuluvad ka steriliseerimisseadmed.

Suurimat saastust võib põhjustada materjalide viimine seadmesse ja sellest väljavõtmine. Isolaatori sisemus moodustab lokaalse tsooni kõrge ohutasemega toimingute jaoks, kuigi kõikide isolaatorseadmete töötsoonis ei ole laminaarset õhuvoolu. Taustkeskkonna õhule esitatavad nõuded sõltuvad isolaatori kavandist ja kasutamiskiisist. Taustkeskkonda peab kontrollima. Aseptiliste protsesside korral peab see vastama vähemalt D klassile.

8. Isolaatorit võib kasutusele võtta ainult pärast asjakohast valideerimist. Valideerimine peab hõlmama kõiki isolaatoritehnoloogiaga seotud ohutegureid, nt õhu kvaliteeti isolaatoris ja väljaspool seda (taustkeskkond), isolaatori puhastamist, teistsaldusprotseesse ja isolaatori terviklikkust.

9. Kontrollimine peab olema regulaarne ning hõlmama sagedasi lekketeste isolaatorile ning kinda-/varrukasüsteemile.

Puhumise/villimise/sulgemise tehnoloogia

10. Puhumise/villimise/sulgemise seadmed on toodetud eriotstarbeks – ühe jätkuva operatsiooni käigus moodustab üks automaatseade termoplastilisest granulaadist pakendid, villib ja sulgeb need. Aseptiliseks tootmiseks kasutatav puhumise/villimise/sulgemise seadmetik, mis on varustatud A klassile vastava efektiivse õhuvooluga, võib olla paigutatud vähemalt C klassi tootmiskeskonda, eeldusel, et kasutatakse A/B klassile sobivat riietust. Tootmiskeskond peab vastama puhkeaja jaoks kehtestatud nõuetele elusate ning elutute osakeste osas ning töötaja jaoks kehtestatud nõuetele elusate osakeste osas. Lõppsteriliseerimisega toodete tootmiseks kasutatav seadmetik peab olema paigaldatud vähemalt D klassi tootmiskeskonda.

Tehnoloogia eripära tõttu tuleb erilist tähelepanu pöörata järgnevale: seadmetiku kavand ja kvalifitseerimine; kohapeal puhastamise ning kohapeal steriliseerimise valideerimine ja reprodutseeritavuse määramine; taustkeskkond puhtas ruumis, milles seadmetik paikneb; töötajate koolitus ja riietus; sekkumine seadmetiku ohutsooni, sealhulgas aseptiline kokkupanek enne villimise alustamist.

Lõppsteriliseerimisega tooted

11. Et mikroorganismide, osakeste ja pürogeenidega saastumise oht oleks väike, peab materjalide ning enamike toodete valmistamine toimuma vähemalt D klassi tootmiskeskonnas, mis tagaks sobivad tingimused filtreerimiseks ja steriliseerimiseks. Kui oht toote saastumiseks mikroorganismidega on tavalisest suurem (nt toode soodustab aktiivselt mikroorganismide kasvu; toodet peab säilitama pikemat aega enne steriliseerimist; protsessid peavad suuremas ulatuses toimuma avatud anumates), peab valmistamine toimuma C klassi tootmiskeskonnas.

Lõppsteriliseerimisega tooteid tuleb villida vähemalt C klassi tootmiskeskonnas.

Kui oht keskkonnast lähtuvaks saastumiseks on tavalisest suurem (nt villimine on aeglane, pakendid on laia kaelaga, pakendeid hoitakse lahtiselt kauem kui mõni sekund enne sulgemist), peab villimine toimuma A tsoonis vähemalt C klassi taustal.

Salvide, kreemide, suspensioonide ja emulsioonide valmistamine ja villimine enne lõppsteriliseerimist peab üldjuhul toimuma C klassi tootmiskeskonnas.

Aseptiline tootmine

12. Pärast pesemist tuleb materjale käsitseda vähemalt D klassi tootmiskeskonnas. Steriilsete materjalide ja lähtematerjalide käsitsemine peab juhul, kui neid hiljem protsessi käigus ei steriliseerita või ei filtreerita läbi mikroorganisme eraldava filtri, toimuma A klassi tootmiskeskonnas B klassi taustal.

Kui lahuseid filtreeritakse protsessi käigus läbi mikroorganisme eraldava filtri, tuleb neid valmistada vähemalt C klassis. Kui ei filtreerita, peab materjalide ja toodete valmistamine toimuma A klassi tootmiskeskonnas B klassi taustal.

Aseptiliselt valmistatud toodete käsitsemine ja villimine peab toimuma A klassi tootmiskeskonnas B klassi taustal.

Osaliselt suletud anumate teistsaldamine enne lõplikku sulgemist, nt krüodehüdratatsioonil (lüofiliseerimisel), peab toimuma A klassi tootmiskeskonnas B klassi taustal, või kui kasutatakse suletud teistsaldusvahendeid, siis B klassi tootmiskeskonnas.

Steriilsete salvide, kreemide, suspensioonide ja emulsioonide valmistamine ja villimine juhul, kui tootmine toimub avatult ning toodet hiljem ei filtreerita, peab toimuma A klassi tootmiskeskonnas B klassi taustal.

Personal

13. Puhtas tsoonis peab viibima võimalikult vähe töötajaid. Eriti oluline on see aseptilistel protsessidel. Inspekteerimine ja kontrollimine peab nii palju kui võimalik toimuma väljaspool puhast tsooni.

14. Kõik töötajad (kaasa arvatud puhastuse ning hoolduse tegijad) peavad saama regulaarset koolitust steriilsete ravimite tootmise kohta. Koolitus peab hõlmama hügieeni aspekte ning mikrobioloogia aluseid. Kui tsooni peavad sisenema isikud, kes ei ole saanud asjakohast koolitust (nt ehitajad või hooldajad), tuleb neid hoolikalt juhendada ning jälgida nende tegevust.

15. Töötajad, kes on kokku puutunud loomsetest kudetest pärit materjalide või mikroorganismide kultuuridega, mis ei ole kasutusel jooksvas tootmisprotsessis, ei või sisenenda steriilsete ravimite tsooni, kui nad ei ole järginud rangeid ning selgelt kindlaks määratud sisenemisprotseduure.

16. Hügieenil ja puhtusel on määrav tähtsus. Steriilsete ravimite tootmises osalevaid töötajaid tuleb juhendada, et nad teataksid igast tervisehäirest või muust seisundist, mis võib põhjustada tavalisest suuremat või erinevat saastust. Selliste juhtumite vältimiseks on soovitatav saata töötajaid perioodilistele tervisekontrollidele. Otsuse liigset mikrobioloogilist ohtu põhjustada võivate töötajate kohta peab tegema selleks määratud asjatundlik töötaja.

17. Ümberriietumisel ja pesemisel tuleb järgida kirjalikke protseduurireegleid, mille eesmärgiks on vähendada puhta tsooni riietuse saastumist või saastuse kandmist puhtasse tsooni.

18. Puhtas tsoonis ei tohi kanda käekelli ja ehteid, lubatud ei ole kosmeetika.

19. Riietus ja selle kvaliteet peab vastama läbiviidavatele protsessidele ja töötsooni klassile. Riietuse kandmisviis peab kaitsma ravimit saastumise eest.

Riietus peab olema järgmine:

D klass: juuste- ja vajadusel ka habemekate, üldine siseriietus, sobivad jalanõud või -katted. Rakendada tuleb abinõusid, mis väldiksid saastuse kandmist puhtasse tsooni.

C klass: juuste- ja vajadusel ka habeme- ja vuntsikate, ühe- või kaheosaline pükstega kostüüm, mis koondub tihedalt randmete ümber ning on kõrge kaelusega, sobivad jalanõud või -katted.

Riietuse materjal peab praktiliselt välistama kiudude või osakeste eraldumise.

A ja B klass: peakate peab täielikult katma juukseid ning vajadusel ka habeme ja vuntsid, peakate peab olema surutud kaelusesse, kanda tuleb näomaski et vältida piiskade eraldamist, kummi- või plastikkindaid (mitte pulbriga töödeldud), steriliseeritud või desinfitseeritud jalakatteid, pükste alumine serv peab olema jalakatte sees ning varrukaotsad kinnastes.

Riietus peab vältima osakeste eraldumist kehalt. Riietuse materjal peab praktiliselt välistama kiudude või osakeste eraldumise.

20. B ja C klassi ruumide ees asuvatesse riietusruumidesse ei tohi tulla välisriietes. B ja A klassi töötaja peab saama uue puhta steriilse (steriliseeritud või sobivalt puhastatud) riie komplekti igal sisenemisel B või A klassi. Kindaid tuleb töö ajal regulaarselt desinfitseerida. Uus näomask ning uued kindad on vajalikud enne igat sisenemist B või A klassi.

21. Puhta tsooni riietuse puhastamine ning muu käsitsemine ei tohi võimaldada lisasaastuse kogunemist, mis hiljem võib riietuselt eralduda. Nimetatud tegevused peavad toimuma kirjalike protseduurireeglite kohaselt. Puhta tsooni riietust tuleb soovitatavalt pesta eraldi pesuruumis ning spetsiaalsete pesuvahenditega. Sobimatu töötlemine võib kiude kahjustada ning suurendada osakeste eraldumise ohtu.

Ruumid

22. Puhtas tsoonis peavad katmata pinnad olema siledad, läbilaskmatud ning pragudeta, et osakeste või mikroorganismide eraldumine või kogunemine oleks minimaalne ning pinnad taluksid puhastusvahendite ja vajadusel ka desinfitseerivate vahendite korduvat kasutamist.

23. Tolmu kogunemise vähendamiseks ning puhastamise hõlbustamiseks ei tohi olla tühimikke, mida ei ole võimalik puhastada. Väljaulatuvaid servi, riieid, kappe ning seadmeid peab olema võimalikult vähe. Uste kavand peab vältima tühimikke, seetõttu ei ole liugksed soovitatavad.

24. Ripplaed peavad olema tihendatud, et vältida saastust lae peal asuvast ruumiosast.

25. Torude, juhtmete ning muude seadiste paigaldamisel ei tohi tekkida tühimikke, sulgemata avausi ning raskesti puhastatavaid pindu.

26. A ja B klassis, kus toimub aseptiline tootmine, ei ole lubatud kraanikausid ja äravoolukohad. Teistes ruumides peavad seadmete või kraanikausside ning äravoolukohtade vahel olema vesilukud. Madalama klassi ruumides peavad põrandas paiknevad äravoolukohad olema varustatud tagasivoolu takistavate vesilukkude või restidega.

27. Riietusruumid peavad toimima lüüsidena. Nad peavad võimaldama ümberriietumist etappide kaupa eraldi kohtades ning seega vähendada ohtu riietuse saastumiseks osakeste või mikroorganismidega. Lüüsid peab olema efektiivne ventilatsioon, õhk peab olema filtreeritud. Kõrgema klassi poole jääv lüüsi osa peab puhkeajal vastama selle klassi tootmiskeskonnale. Mõningatel juhtudel on soovitatav kasutada sisenemiseks ning väljumiseks eraldi riietusruume. Kätepesu võib üldiselt olla lubatud vaid lüüsi esimeses osas.

28. Lüüsi mõlemad ukSED ei tohi olla samaaegselt avatud. Töötama peab süsteem, mis selle välistaks või hoiataks kirjeldatud olukorrast nähtavalt või kuuldavalt.

29. Ventilatsioonisüsteemis peavad olema filtrid õhu puhastamiseks, süsteem peab võimaldama efektiivset õhuvahetust, hoidma kõikidel töörežiimidel ruumis ülerõhku ümbritsevate madalamate klasside suhtes ning tagama õhuvoolu suuna madalama klassi poole. Rõhkude vahe kõrvutiasetsevate erineva klassi ruumide vahel peab olema ligikaudu 10–15 Pa.

Eriti hoolikalt tuleb kaitsta suurima ohuga tsooni, st tsooni, mis ümbritseb vahetult toodet või tootega kokkupuutuvaid puhastatud materjale.

Teatud materjalide (nt patogeensete, väga toksiliste või radioaktiivsete materjalide ja toodete või elusate viiruste või bakterite) käsitsemisel võib osutada vajalikuks muuta õhuvarustust ja rõhkude vahet. Mõnikord tuleb rakendada lisaabinõusid saastuse eemaldamiseks ruumidest ja seadmetelt ning töödelda puhtast tsoonist väljuvat õhku.

30. Peab olema kindlaks määratud, et õhu voolusuunad ei põhjusta saastust, nt ei kanna töötajalt, seadmelt või toimingust pärit osakesi kõrgema ohutasemega tsooni.

31. Paigaldada tuleb hoiatussüsteem, mis teatab õhuvarustuse tõrgetest. Kui rõhkude vahe on oluline, tuleb paigaldada rõhkude vahe indikaatorid. Näite tuleb regulaarselt registreerida või dokumenteerida.

Seadmed

32. Konveierilint ei tohi liikuda läbi vaheseina, mis eraldab A ja B klassi madalama puhtusastmega klassist, välja arvatud juhul, kui linti pidevalt steriliseeritakse (nt steriliseerimistunnelis).

33. Kui see on praktiliselt mõeldav ja vajalik, peab seadmete, sisseseade ning hooldusvahendite kavand ja paigaldus võimaldama tööoperatsioonide, hoolduse ja remondi tegemist väljaspool puhast tsooni. Kui on vajalik steriliseerimine, peab võimalusel seda tegema pärast seadme täielikku kokkupanekut.

34. Kui seadmeid on hooldatud puhtas tsoonis, peab vajadusel, kui hoolduse käigus ei ole hoitud puhtuse ja/või aseptika nõutavat taset, tsooni puhastama, desinfitseerima ja/või steriliseerima enne tootmisteggevuse jätkamist.

35. Vee töötlemise ning jaotamise süsteemi kavand, ehitus ning hooldus peavad tagama sobiva kvaliteediga vee tootmise. Süsteem ei tohi töötada üle ettenähtud võimsuse. Süstevee tootmine, säilitamine ja jaotamine peab vältima mikroorganismide kasvu, nt hoides süstevett pidevas tsirkulatsioonis temperatuuril üle 70 °C.

36. Kõiki seadmeid, nt sterilisaatoreid, ventilatsioonisüsteemi, õhufiltreid, vee töötlemise, tootmise, säilitamise ja jaotamise süsteeme tuleb valideerida ning plaanikohaselt hooldada; nende taaskasutuselevõtt peab olema asjakohastes dokumentides heaks kiidetud ja kinnitatud.

Puhastus

37. Puhta tsooni puhastamisel on eriline tähtsus. Tsooni peab põhjalikult puhastama kirjaliku programmi kohaselt. Kui kasutatakse desinfitseerivaid aineid, peab neid olema mitut tüüpi. Resistentsete tüvede tekkimise avastamiseks peab kontrollimine olema regulaarne.

38. Desinfitseerimis- ja puhastusainete mikrobioloogilist puhtust tuleb kontrollida. Lahjendusi tuleb hoida puhastatud anumates; ilma steriliseerimata võib neid kasutada ainult teatud aja jooksul. A ja B klassis kasutatavad desinfitseerimis- ja puhastusained peavad olema steriilsed.

39. Mikrobioloogilise saastuse vähendamiseks ligipääsmatutes kohtades võib olla kasulik puhta tsooni desinfitseerimine gaasiga.

Tootmisprotsessid

40. Saastuse vältimiseks tuleb kõikidel tootmisetappidel, kaasa arvatud enne steriliseerimist, rakendada ettevaatusabinõusid.

41. Mikrobioloogilise päritoluga preparaate ei tohi valmistada või villida ruumis, mida kasutatakse teiste ravimite tootmiseks. Surnud organismidest või bakteriekstraktidest pärit vaktsiine võib siiski pärast inaktiveerimist villida ruumides, kus toodetakse teisi steriilseid ravimeid.

42. Aseptilise protsessi valideerimine peab hõlmama protsessi toitekeskkonnaga jälgendamise testi (söötme villimine). Toitekeskkonna valiku aluseks on toodetava ravimvormi eripära ning söötme selektiivsus, läbipaistvus, kontsentratsioon ja steriliseeritavus. Protsessi toitekeskkonnaga jälgendamise test peab võimalikult täpselt jälgendama rutiinset aseptilist tootmisprotsessi. Test peab hõlmama kõiki üksteisele järgnevaid tootmisetappe, millel on otsene mõju toote kvaliteedile. Arvestada tuleb võimalikke sekkumisi protsessi kulgu, millised võivad esineda rutiinsel tootmisel, ning erijuhtusid (nn halvim juhus).

Esmase valideerimise käigus peab igas vahetuses olema tehtud kolm järjestikust jälgendamise testi, millised peavad andma vastuvõetava tulemuse. Protsessi jälgendamise testi tuleb korrata kindlaksmääratud ajavahemike tagant ning pärast olulisi muutusi ventilatsioonisüsteemis, seadmetes, protsessides ja vahetuste arvus. Tavaliselt tuleb protsessi jälgendamise testi korrata kaks korda aastas, iga protsessi ja iga vahetuse kohta.

Söötmega villitavate pakendite arv peab olema piisav tõepärase hinnangu andmiseks. Väikeste partiide korral peab söötmega villitavate pakendite arv olema vähemalt võrdne toote partii suurusega. Mikrobioloogilist saastust ei tohiks esineda üheski pakendis, kuid vastuvõetav on ka tulemus, kus saastunud on vähem kui 0,1% pakenditest, 95%-lise usalduspiiriga. Tootja peab kehtestama hoiatavad ning tegutsemist nõudvad piirid. Igat saastumise juhtu tuleb uurida.

43. Valideerimine ei tohi protsessi ohustada.

44. Veevõtu kohta, vee töötlemise seadmeid ning töödeldud vett tuleb regulaarselt kontrollida keemilise ja bioloogilise saastuse ning asjakohasuse korral ka endotoksiinide osas. Kontrollimise tulemused ja abinõude rakendamine tuleb protokollida.

45. Üleliigsest tegevusest tuleneva osakeste ning organismide ülemäärase eraldamise vältimiseks peab tegevus puhtas tsoonis, eriti aseptiliste operatsioonide toimumise ajal, olema minimaalne. Töötajate liikumine peab olema kontrolli all ning plaanipärane. Riietuse omaduste tõttu ei tohi õhutemperatuur ja -niiskus olla sobimatult kõrged.

46. Lähtematerjalide saastumine mikroorganismidega peab olema minimaalne. Kui kontrollimise tulemuste alusel on see vajalik, peavad lähtematerjalide kvaliteedinõuded sisaldama nõudeid mikrobioloogilisele puhtusele.

47. Osakesi kergesti eraldavaid anumaid ning materjale peab puhtas tsoonis olema minimaalselt.

48. Vajadusel tuleb rakendada meetmeid vähendamaks valmistootte saastumist osakestega.

49. Materjale, anumaid ja seadmeid peab pärast lõplikku pesemist käsitama viisil, mis välistab saastumise.

50. Ajavahemik materjalide, anumate ja seadmete pesemise, kuivatamise ja steriliseerimise, samuti steriliseerimise ja kasutamise vahel peab olema minimaalne ning ei tohi ületada säilitamistingimustest sõltuvaid piire.

51. Ajavahemik lahuse valmistamise alguse ning steriliseerimise või mikroorganisme eraldava filtriga filtreerimise vahel peab olema minimaalne. Igale tootele tuleb koostist ning ettenähtud säilitamistingimusi arvestades kehtestada maksimaalne lubatud ajavahemik.

52. Elusorganismide kontsentratsiooni enne steriliseerimist tuleb pidevalt jälgida. Kasutatava meetodi efektiivsust arvestades tuleb vahetult enne steriliseerimist esinevale saastusele kehtestada protsessisisesed piirväärtused. Kui see on kohane, tuleb pidevalt jälgida pürogeenide puudumist. Kõiki lahuseid, eelkõige suure kogusega infusioonilahuseid, tuleb filtreerida läbi mikroorganisme eraldava filtri, mis paikneb võimalikult lähedal villimiskohale.

53. Aseptilisel töö tuleb puhtas tsoonis kasutatavad materjalid, anumad ning seadmed steriliseerida ning edastada puhtasse tsooni kahepoolsete, seinasisse suletud sterilisaatorite abil või rakendades mõnda muud protseduuri, mis välistab saastuse edasikandmise. Mittetulehtlikke gaase tuleb filtreerida läbi mikroorganisme eraldava filtri.

54. Iga uue protseduuri efektiivsust tuleb valideerida. Valideerimist tuleb korrata kindlaksmääratud ajavahemike tagant, arvestades eelnevat toimimist, samuti pärast olulisi muudatusi protsessis või seadmetes.

Steriliseerimine

55. Kõik steriliseerimisprotsessid peavad olema valideeritud. Erilist tähelepanu tuleb pöörata kohandatud steriliseerimismeetoditele, mida ei ole kirjeldatud Euroopa Farmakopöa kehtivas väljaandes või mida kasutatakse toodetel, mis ei ole tavalised vesi- või õililahused. Eelistatud meetodiks on kuumsteriliseerimine. Steriliseerimisprotsess peab vastama müügiloo ning tootmise tegevuslooga seonduvatele dokumentidele.

56. Enne steriliseerimisprotsessi kohandamist peab füüsikaliste mõõtmiste ja asjakohasuse korral ka bioloogiliste indikaatoritega kinnitama protsessi sobivust tootele ning efektiivsust soovitud steriliseerimistingimuste saavutamisel iga sterilisaatori laadimise viisi korral kõikides laadungi osades. Valideerimist tuleb korrata kindlaksmääratud ajavahemike tagant, vähemalt üks kord aastas ning oluliste muudatuste korral seadmes. Tulemused tuleb protokollida.

57. Efektiivseks steriliseerimiseks peab materjali kogu mahus nõutavalt töötleva. Protsessi kavand peab tagama nimetatud eesmärgi saavutamise.

58. Igale steriliseerimisprotsessile peab kehtestama sterilisaatori valideeritud ning sobiva laadimise viisi.

59. Bioloogiliste indikaatorite kasutamine on täiendav meetod steriliseerimise jälgimiseks. Indikaatoreid tuleb säilitada ja kasutada tootja juhendi kohaselt; nende kvaliteeti tuleb kontrollida positiivsete testidega.

Bioloogiliste indikaatorite kasutamisel tuleb rakendada rangeid ettevaatusabinõusid neis olevate mikroorganismide edasikandumise vältimiseks.

60. Steriliseeritud ja steriliseerimata tooted peavad olema selgelt eristatavad. Iga toodete või materjalide korv, alus või muu transpordivahend peab olema selgelt märgistatud materjali nime, partii numbri ning märkega selle kohta, kas materjal on steriliseeritud või mitte. Kasutada võib nt autoklaavi ribasid või muid märgiseid, mis näitaksid, kas partii (või alapartii) on läbinud steriliseerimisprotsessi. Nimetatud märgised ei ole usaldusväärseks tõendiks, et partii on steriilne.

61. Iga steriliseerimistsükli kohta peab olema steriliseerimisprotokoll. Nende kinnitamine moodustab osa partii vabastamise protseduurist.

Steriliseerimine kuumusega

62. Iga kuumsteriliseerimise tsükkel tuleb protokollida sobiva mõõtkavaga aja/ temperatuuri graafikul või kasutades mõnda muud asjakohast, sobiva täpsusega seadet. Kontrollimiseks ja/või protokollimiseks kasutatavate temperatuuriandurite asukohad peavad olema kindlaks määratud valideerimise käigus. Asjakohastel juhtudel tuleb neid kontrollida teise, sõltumatu, samasse kohta paigutatud temperatuurianduri suhtes.

63. Kasutada võib keemilisi või bioloogilisi indikaatoreid, kuid nendega ei tohi asendada füüsikalisi mõõtmisi.

64. Enne steriliseerimisperioodi registreerimise algust tuleb jätta piisavalt aega, et kogu laadung saavutaks nõutud temperatuuri. Aeg peab olema kindlaks määratud igale steriliseeritava laadungi tüübile.

65. Pärast tsükli kõrge temperatuuriga faasi tuleb rakendada abinõusid steriliseeritud laadungi saastumise vältimiseks jahtumisaastumise faasis. Tootega kokkupuutuv jahutusvedelik või -gaas peab olema steriliseeritud, kui ei ole näidatud, et ühtegi lekkivat pakendit ei lubata kasutamisse.

Niiske kuumus

66. Protsessi vältel tuleb jälgida temperatuuri ja rõhku. Kontrolliseadmed peavad üldjuhul olema sõltumatud seire- ning registreerimiseadmetest. Automaatsete kontrolli- ja seireseadmete kasutamisel peavad need olema valideeritud, tagamaks kvaliteeti mõjutavate nõuete järgimist protsessi vältel. Süsteem peab registreerima kõrvalekalded oma töös ning steriliseerimistsükli, töötajal peab olema võimalik kõrvalekaldeid jälgida. Sõltumatu temperatuurinäidiku näitu tuleb regulaarselt kontrollida steriliseerimistsükli registreerimisgraafiku suhtes.

Kui kasutatakse sterilisaatorit, mille kambri põhjas on äravoolukoht, võib lisaks olla vajalik temperatuuri registreerimine nimetatud kohas kogu steriliseerimisperioodi vältel. Kui tsükli ühes faasis tekitatakse vaakum, tuleb sageli kontrollida kambri terviklikkust.

67. Steriliseeritavad esemed, välja arvatud suletud pakendites olevad tooted, tuleb pakkida materjali, mis võimaldab õhu eraldumist ning auru sisenemist, kuid väldib saastumist pärast steriliseerimist. Laadungi iga osa peab nõutava aja jooksul nõutud temperatuuril kokku puutuma soojuskandjaga.

Steriliseerimiseks kasutatav aur peab olema sobiva kavaliteediga ning ei tohi sisaldada lisandeid sellisel määral, mis saastaks toodet või seadet.

Kuiv kuumus

69. Kasutatav protsess peab tekitama kambris õhu ringluse ning hoidma ülerõhku mittesteriilse õhu sisenemise vältimiseks. Sisestatud õhk peab olema filtreeritud nn HEPA-filtriga (kõrgefektiivse filtriga). Kui protsess on ette nähtud ka pürogeenide eemaldamiseks, tuleb valideerimise käigus kasutada endotoksiinidega kontrolltestide.

Steriliseerimine kiirgusega

70. Kiirgust kasutatakse peamiselt temperatuurile tundlike materjalide ja toodete steriliseerimiseks. Mitmed ravimid ja mõned pakkematerjalid on kiirgusele tundlikud, seega võib nimetatud meetodit kasutada juhtudel, kui katseliselt on tõestatud, et toodet ei kahjustata. Ultraviolettkiirgus ei ole üldjuhul vastuvõetav steriliseerimismeetod.

71. Steriliseerimisprotsessi käigus tuleb mõõta kiirgusdoosi. Kasutada tuleb indikaatoreid, mille näit ei sõltu doosi suurusest ning mis mõõdavad kvantitatiivselt doosi, mida toode saab. Dosimeetreid peab olema piisavalt palju. Need tuleb asetada lähestikku laadungi sisse, nii et igas kiirgusseadmes oleks dosimeeter. Plastikust dosimeetreid võib kasutada kalibreerimise kehtivusaja jooksul. Dosimeetri näit tuleb fikseerida võimalikult kohe pärast kiirgusega töötlemist.

72. Täiendavaks kontrolliks võib kasutada bioloogilisi indikaatoreid.

73. Valideerimisel tuleb arvestada pakendite tiheduse mõju protsessile.

74. Materjalide käsitlemise protseduurid peavad vältima kiiritatud ning kiiritamata materjalide äravahetamise. Igal pakendil peavad olema kiirgustundlikud värvilised kettad, mis eristavad kiiritatud ning kiiritamata pakendeid.

75. Materjal peab kogu kiirgusdoosi saama kindlaksmääratud ajavahemiku jooksul.

Steriliseerimine etüleenoksiidiga

76. Meetodit võib kasutada, kui muud meetodid ei ole praktiliselt rakendatavad. Protsessi valideerimisel tuleb tõestada, et meetod ei kahjusta toodet ning gaasi eemaldamise tingimused ja aeg vähendavad jääkgaasi ning reaktsiooniproduktide sisalduse kindlaksmääratud, toote või materjali tüübile sobiva tasemeni.

77. Määrav tähtsus on otsesel kokkupuutel gaasi ning mikroorganismide rakkude vahel. Rakendada tuleb ettevaatusabinõusid, vältimaks organismide esinemist sellistes materjalides nagu kristalsed ained või kuivatatud proteiin. Pakkematerjali omadused ja kogus võivad protsessi oluliselt mõjutada.

78. Enne gaasiga töötlemist tuleb kambris saavutada protseduuri läbiviimiseks nõutav niiskus ja temperatuur. Selleks vajalik aeg ei tohi olla liiga pikk, arvestades, et materjalide hoidmine enne steriliseerimist peab olema võimalikult lühike.

79. Igat steriliseerimistsükli tuleb pidevalt jälgida sobivate bioloogiliste indikaatorite abil, jagades sobiva koguse testmaterjali laiali kogu laadungi

ulatuses. Saadud informatsioon moodustab osa partii protokollist.

80. Igal steriliseemistsükli tuleb protokollida tsükli lõpetamiseks kulunud aeg, rõhk kambris, temperatuur ja niiskus protsessi vältel, gaasi kontsentratsioon ning kasutatud gaasi kogus. Rõhku ja temperatuuri tuleb registreerida graafikul kogu tsükli vältel. Andmed moodustavad osa partii protokollist.

81. Pärast steriliseerimist tuleb steriliseeritud laadungit säilitada kontrollitult ja ventileeritult, võimaldamaks jääkgaasi ja reaktsiooniproduktide sisalduse vähenemist kindlaksmääratud tasemeni. Protsess peab olema valideeritud.

Toodete filtreerimine juhtudel, kui ei ole võimalik steriliseerimine lõpp-pakendis

82. Filtreerimine ei ole piisavalt sobiv meetod, kui toodet on võimalik lõpp-pakendis steriliseerida. Tänapäeval kasutatavatest meetoditest on eelistatud steriliseerimine auruga. Kui toodet ei saa lõpp-pakendis steriliseerida, võib lahuseid või vedelikke filtreerida eelnevalt steriliseeritud anumasse läbi steriilse filtri, mille poori suurus on vähemalt 0,22 µm või millel on vähemalt samaväärsed mikroorganisme eraldavad omadused. Kirjeldatud filtrid eraldavad enamiku bakteritest ja seentest, kuid mitte kõiki viiruseid ega mükoplasmasid. Filtreerimisprotsessile peaks võimalusel lisanduma kuumtöötlemine.

83. Teiste steriliseerimisprotsessidega võrreldes on filtreerimismeetodil rohkem võimalikke ohutegureid, seetõttu on soovitatav vahetult enne villimist filtreerida toode teistkordselt läbi steriliseeritud, mikroorganisme eraldava filtri. Viimane steriilne filtreerimine peab toimuma villimiskohale võimalikult lähedal.

84. Filter peab võimalikult vähe eraldama kiude.

85. Steriliseeritud filtri terviklikkust peab tõestama enne kasutamist ning kontrollima kohe pärast filtreerimist, rakendades selliseid meetodeid nagu mullitest, difusioonitest või rõhu püsivuse test. Kindla koguse lahuse filtreerimiseks kuluv aeg ning rõhuvahe filtri pooltel peavad olema kindlaks määratud valideerimise käigus; pideva tootmise käigus esinevad erinevused tuleb registreerida ning korraldada uurimine. Testide tulemused moodustavad osa partii protokollist. Kvaliteeti otseselt mõjutavate gaasi- ja õhufiltrite terviklikkust tuleb kasutamise järgselt kontrollida. Teiste filtrite terviklikkust tuleb kontrollida sobivate ajavahemike tagant.

86. Ühte filtrit ei tohi kasutada kauem kui ühe tööpäeva jooksul, kui pikemaajaline kasutamine ei ole valideeritud.

87. Filter ei tohi ravimit mõjutada, eemaldades sellest koostisaineid või eraldades aineid ravimisse.

Steriilsete toodete käsitlemine

88. Pakendid tuleb sulgeda sobival, valideeritud meetodil. Iga kokkusulatatud pakendi (nt klaas- või plastikampulli) terviklikkust tuleb kontrollida. Teiste pakendite terviklikkust tuleb kontrollida asjakohaste protseduurireeglite kohaselt.

89. Vaakumis suletud pakenditel tuleb vaakumi säilimist pakendis kontrollida sobiva, kindlaksmääratud ajavahemiku tagant.

90. Igat parenteraalse ravimi villitud pakendit tuleb kontrollida kõrvalise saastuse või muude defektide osas. Visuaalne kontroll peab toimuma sobiva ning kontrollitud valguse ja taustaga. Kontrollimise käigus peab tegema sagedasi puhkepause. Teised meetodid peavad olema valideeritud ning kasutatavate seadmete töökorrasolekut tuleb perioodiliselt kontrollida.

Töötajate nägemist tuleb regulaarselt kontrollida, vajadusel koos kasutatavate prillidega.

Kvaliteedi kontrollimine

91. Valmistooti steriilsusest on steriilsuse tagamiseks rakendatavaist kontrollimeetmetest tähtsuselt viimane. Asjaomase ravimi (ravimite) test peab olema valideeritud.

92. Kui on lubatud parameetiline vabastamine, peab erilist tähelepanu pöörama valideerimisele ning kogu tootmisprotsessi pidevale jälgimisele.

93. Steriilsustestiks võetavad proovid peavad ilmekalt esindama tervet partiid. Elkoige tuleb proove võtta nendest partii osadest, mille saastumine on enamtõenäoline, nt:

- 1) aseptiliselt villitud ravimite test tuleb täiendavaid proove võtta pakenditest partii villimise alguses ja lõpus ning pärast olulisi sekkumisi protsessi;
- 2) lõpp-pakendis kuumusega steriliseeritud ravimite test tuleks proove võtta oletatavalt jahedamatest kohtadest laadungis.

**Sotsiaalala asekanter
kanterli ülesannetes Riho RAHUOJA**