

Αριθμός 283

Οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Κανόνες Καλής Παρασκευής) (Τροποποιητικοί) Κανονισμοί του 2003, οι οποίοι εκδόθηκαν από το Υπουργικό Συμβούλιο δυνάμει των διατάξεων της παραγράφου (α) του εδαφίου (2) του άρθρου 124 των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμων του 2001 μέχρι 2002 αφού κατατέθηκαν στη Βουλή των Αντιπροσώπων και εγκρίθηκαν από αυτή, δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Δημοκρατίας σύμφωνα με το εδάφιο (3) του άρθρου 3 του περί Καταθέσεως στη Βουλή των Αντιπροσώπων των Κανονισμών που Εκδίδονται με Εξουσιοδότηση Νόμου, Νόμου (Ν. 99 του 1989 όπως τροποποιήθηκε από το Ν. 227 του 1990).

ΟΙ ΠΕΡΙ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (ΕΛΕΓΧΟΣ
ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ, ΕΓΓΡΑΦΗ, ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ)
ΝΟΜΟΙ ΤΟΥ 2001 ΜΕΧΡΙ 2002

Κανονισμοί με βάση το άρθρο 124(2)(α)

Για σκοπούς εναρμόνισης με το άρθρο 3 της Οδηγίας 91/412/ΕΟΚ της Επιτροπής της 23ης Ιουλίου 1991 σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών που αφορά τους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση.

Το Υπουργικό Συμβούλιο, ασκώντας τις εξουσίες που του χορηγούνται με βάση τις διατάξεις της παραγράφου (α) του εδαφίου (2) του άρθρου 124 των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμων του 2001 μέχρι 2002, εκδίδει τους ακόλουθους Κανονισμούς.

116(Ι) του 2001
51(Ι) του 2002.

1. Οι παρόντες Κανονισμοί θα αναφέρονται ως οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Κανόνες Καλής Παρασκευής) (Τροποποιητικοί) Κανονισμοί του 2003 και θα διαβάζονται μαζί με τους περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Κανόνες Καλής Παρασκευής) Κανονισμούς του 2001 (που στο εξής θα αναφέρονται ως «οι βασικοί κανονισμοί») και οι βασικοί κανονισμοί και οι παρόντες Κανονισμοί θα αναφέρονται μαζί ως οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Κανόνες Καλής Παρασκευής) Κανονισμοί του 2001 μέχρι 2003.

Συνοπτικός
τίτλος.

Επίσημη
Εφημερίδα,
Παράρτημα
Τρίτο (Ι):
27.7.2001.

2. Η παράγραφος 21 του Μέρους ΙΙ του Παραρτήματος των βασικών κανονισμών τροποποιείται με τη διαγραφή της φράσης «Υποπαραρτήματα Ι και ΙΙΙ» (τελευταία γραμμή και πλαγιότιτλος) και την αντικατάστασή της με τη φράση «Υποπαραρτήματα Ι, ΙΙΙ, V και VI».

Τροποποίηση
της παρα-
γράφου 21
του Μέρους ΙΙ
του Παραρτή-
ματος των
βασικών
κανονισμών.

3. Οι βασικοί κανονισμοί τροποποιούνται με την προσθήκη στο τέλος τους των νέων Υποπαραρτημάτων V και VI που περιέχονται στον Πίνακα των παρόντων Κανονισμών.

Προσθήκη
νέων Υπο-
παραρτημάτων.
Πίνακας.

ΠΙΝΑΚΑΣ
(Κανονισμός 3)

«ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V
(Παράρτημα, Μέρος II, Παράγραφος 21)

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΤΑ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ

A. Πεδίο Εφαρμογής

Το παρόν Υποπαράρτημα εφαρμόζεται στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία εφαρμόζεται το Υποπαράρτημα VI.

B. Ερμηνεία

Για τους σκοπούς των παραγράφων αυτών νοούνται ως:

φαρμακούχο σιτηρέσιο, κάθε μίγμα κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή προϊόντων με ζωοτροφή ή ζωοτροφές, το οποίο παρασκευάζεται έτοιμο για διάθεση στην αγορά και προορίζεται να χορηγηθεί στα ζώα χωρίς άλλη επεξεργασία, λόγω των θεραπευτικών ή προληπτικών ή άλλων ιδιοτήτων του ως φαρμακευτικού προϊόντος·

πρόμιγμα για φαρμακούχα σιτηρέσια, κάθε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που έχει παρασκευαστεί εκ των προτέρων με προοπτική να χρησιμοποιηθεί αργότερα στην παρασκευή φαρμακούχων σιτηρεσιών·

Γ. Παρασκευή προμιγμάτων για φαρμακούχα σιτηρέσια

1. Η παρασκευή προμιγμάτων για φαρμακούχα σιτηρέσια απαιτεί τη χρήση μεγάλων ποσοτήτων φυτικών υλών, που είναι ευπρόσβλητες από έντομα και

τρωκτικά. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν σχεδιαστεί και εξοπλιστεί και να λειτουργούν με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται αυτός ο κίνδυνος (σημείο 2.4, ΜΕΡΟΣ III) ενώ θα πρέπει επίσης να εντάσσονται σε τακτικό πρόγραμμα για την καταπολέμηση των παρασίτων.

2. Λόγω της μεγάλης ποσότητας σκόνης που ελευθερώνεται κατά την παραγωγή χύμα υλικών για προμίγματα, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποτροπή της αλληλομόλυνσης και στον ευχερή καθαρισμό (σημείο 3.9, ΜΕΡΟΣ III) π.χ. με την εγκατάσταση όπου είναι δυνατόν, στεγανών συστημάτων μεταφοράς και συλλεκτών σκόνης. Η εγκατάσταση παρόμοιων συστημάτων πάντως δεν αίρει την ανάγκη τακτικού καθαρισμού των χώρων παραγωγής.
3. Τα τμήματα της διεργασίας που ενδέχεται να έχουν σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις στη σταθερότητα του ή των δραστικών συστατικών (π.χ. η χρήση ατμού για την παραγωγή σφαιριδίων) θα πρέπει να εκτελούνται με ενιαίο τρόπο από παρτίδα σε παρτίδα.
4. Πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια για την παρασκευή των προμιγμάτων σε χώρους αποκλειστικής χρήσεως, κατά το δυνατόν ανεξάρτητους από την κυρίως μονάδα παραγωγής. Εναλλακτική λύση είναι οι εν λόγω χώροι αποκλειστικής χρήσεως να περιβάλλονται από ουδέτερη ζώνη ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος μόλυνσης των άλλων χώρων παρασκευής.

Δ. Παρασκευή εξωπαρασιτοκτόνων

5. Κατά παρέκκλιση από το σημείο 3.1 του ΜΕΡΟΥΣ III επιτρέπεται η παραγωγή και η πλήρωση εξωπαρασιτοκτόνων για εξωτερική εφαρμογή σε ζώα, εφόσον αποτελούν Κτηνιατρικά Φαρμακευτικά Προϊόντα και υπόκεινται σε άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, σε εναλλασσόμενη βάση σε χώρους παραγωγής παρασιτοκτόνων.

Στους χώρους αυτούς πάντως δεν θα πρέπει να παράγονται άλλες κατηγορίες κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

6. Πρέπει να εφαρμόζονται επαρκείς διαδικασίες καθαρισμού ελεγχμένης καταλληλότητας για την αποτροπή της αλληλομόλυνσης και να λαμβάνονται μέτρα για να εξασφαλίζεται η ασφαλής αποθήκευση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τους παρόντες Κανονισμούς.

E. Παρασκευή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν πενικιλλίνες

7. Η χρήση πενικιλινών στην κτηνιατρική δεν δημιουργεί τους ίδιους κινδύνους υπερευαισθησίας για τα ζώα όπως στην περίπτωση του ανθρώπου. Αν και έχουν παρατηρηθεί κρούσματα υπερευαισθησίας στα άλογα και στους σκύλους, υπάρχουν άλλες ουσίες με τοξική δράση σε ορισμένα είδη, π.χ. τα ιονοφόρα αντιβιοτικά στα άλογα. Η απαίτηση να παρασκευάζονται τα προϊόντα αυτά σε ανεξάρτητες εγκαταστάσεις αποκλειστικής χρήσεως (σημείο 3.1, ΜΕΡΟΣ III) παρόλο που συνιστάται να τηρείται, μπορεί να παραβλεφθεί στην περίπτωση εγκαταστάσεων που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων. Θα πρέπει όμως να λαμβάνεται κάθε αναγκαίο μέτρο για την αποτροπή της αλληλομόλυνσης και των τυχόν κινδύνων για την ασφάλεια του προσωπικού σύμφωνα με τους παρόντες Κανονισμούς. Στις περιπτώσεις αυτές, τα προϊόντα που περιέχουν πενικιλλίνες πρέπει να παρασκευάζονται σε εναλλασσόμενη βάση, ακολουθούμενη από τις ενδεδειγμένες διαδικασίες απολύμανσης και καθαρισμού ελεγχμένης καταλληλότητας.

ΣΤ. Διατήρηση δειγμάτων (σημεία 8(η), ΜΕΡΟΣ I, και σημείο 15, ΜΕΡΟΣ VI)

8. Αναγνωρίζεται ότι, λόγω του μεγάλου όγκου της τελικής συσκευασίας ορισμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, ιδίως των προμιγμάτων, μπορεί να μην είναι εφικτό για τους παρασκευαστές να διατηρούν δείγματα από κάθε παρτίδα προϊόντος στην τελική του συσκευασία. Ωστόσο, οι παρασκευαστές πρέπει να εξασφαλίζουν τη διατήρηση αντιπροσωπευτικών δειγμάτων από κάθε παρτίδα σύμφωνα με τους παρόντες Κανονισμούς.

9. Σε κάθε περίπτωση, ο περιέκτης που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση πρέπει να αποτελείται από το ίδιο υλικό, όπως η πρωτεύουσα συσκευασία του εμπορίου, μέσα στην οποία διατίθεται στην αγορά το προϊόν.
- Z. Στείρα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα
10. Εφόσον αυτό έχει γίνει δεκτό από το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων, τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αποστειρώνονται στο τελικό στάδιο της παραγωγής μπορούν να παρασκευάζονται σε καθαρούς χώρους βαθμού καθαρότητας χαμηλότερου από τον απαιτούμενο σύμφωνα με το παράρτημα «Στείρα σκευάσματα», τουλάχιστον όμως σε περιβάλλον βαθμού καθαρότητας D.

ΥΠΟΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI**(Παράρτημα, ΜΕΡΟΣ II, παράγραφος 21)****ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ****A. Αρχή**

Η παρασκευή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων παρουσιάζει ειδικά χαρακτηριστικά, που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εφαρμογή και την αξιολόγηση του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας.

Λόγω του μεγάλου αριθμού των ειδών ζώων και των σχετικών παθογόνων παραγόντων, τα παρασκευαζόμενα προϊόντα εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία και ο όγκος της παραγωγής είναι συχνά χαμηλός για το λόγο αυτό συνηθίζεται η εργασία σε εναλλασσόμενη βάση. Επιπλέον, εξαιτίας της ίδιας της φύσης της παραγωγής (καλλιέργειες, έλλειψη αποστείρωσης στο τελικό στάδιο κλπ.), τα προϊόντα πρέπει να προστατεύονται ιδιαίτερα αποτελεσματικά από τη μόλυνση και την αλληλομόλυνση. Πρέπει επίσης να προστατεύεται το περιβάλλον, κυρίως όταν στην παραγωγή υπεισέρχεται η χρήση παθογόνων ή εξωτικών βιολογικών παραγόντων ενώ και η προστασία των εργαζομένων πρέπει να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, όταν η παραγωγή προϋποθέτει τη χρήση βιολογικών παραγόντων με παθογόνο δράση στον άνθρωπο.

Οι παράγοντες αυτοί, συνδυαζόμενοι με την εγγενή μεταβλητότητα των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και ιδίως με τη σχετική αδυναμία των δοκιμών ποιοτικού ελέγχου στο τελικό προϊόν να αποδώσουν επαρκή στοιχεία για τα προϊόντα, συντελούν ώστε ο ρόλος του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας να αποκτά υπέρτατη σημασία. Η ανάγκη διατήρησης ελέγχου σε όλα τα στάδια των Κανόνων Καλής Παρασκευής εκτίθενται παρακάτω, καθώς και σε όσα αναφέρονται περιληπτικά στο παρόν Υποπαράρτημα, δεν μπορεί ποτέ να τονιστεί αρκετά. Είναι ιδίως σημαντικό να αξιολογούνται αυστηρά τα δεδομένα που προκύπτουν από τον έλεγχο και την παρακολούθηση των διαφόρων συνιστώσων των Κανόνων Καλής Παρασκευής (εξοπλισμός εγκαταστάσεις, προϊόν κλπ.) και να

λαμβάνονται αποφάσεις με πλήρη γνώση των θεμάτων, που να οδηγούν σε κατάλληλα μέτρα και να καταγράφονται.

B. Προσωπικό

1. Σε όλο το προσωπικό που απασχολείται σε χώρους όπου παράγονται ανοσολογικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των επιφορτισμένων με τον καθαρισμό και τη συντήρηση) πρέπει να παρέχεται εκπαίδευση και ενημέρωση σε θέματα υγιεινής και μικροβιολογίας. Πρέπει επίσης να τους παρέχεται επιμόρφωση ειδική για τα προϊόντα με τα οποία εργάζονται.
2. Τα υπεύθυνα μέλη του προσωπικού θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει πιστοποιημένες σπουδές σε έναν από τους παρακάτω τομείς ή όλους: βακτηριολογία, βιολογία, βιομετρία, χημεία, ανοσολογία, ιατρική, παρασιτολογία, φαρμακευτική, φαρμακολογία, ιολογία και κτηνιατρική και, επίσης, να γνωρίζουν επαρκώς τα μέτρα περιβαλλοντικής προστασίας.
3. Το προσωπικό θα πρέπει να προστατεύεται κατά της πιθανής προσβολής από τους βιολογικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγική διεργασία. Στην περίπτωση των βιολογικών παραγόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν ασθένειες στον άνθρωπο, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την πρόληψη της μόλυνσης του προσωπικού που εργάζεται με τους παράγοντες αυτούς ή με πειραματόζωα.

Όπου αυτό έχει εφαρμογή, το προσωπικό πρέπει να εμβολιάζεται και να υποβάλλεται σε ιατρική εξέταση.

4. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για να αποφεύγεται η έξοδος βιολογικών παραγόντων από τη μονάδα παραγωγής μέσω του προσωπικού ως φορέως. Ανάλογα με το είδος των βιολογικών παραγόντων, στα μέτρα αυτά μπορεί να περιλαμβάνονται η πλήρης αλλαγή ενδυμάτων και το υποχρεωτικό ντους πριν από την απομάκρυνση από το χώρο παραγωγής.

5. Στην περίπτωση των ανοσολογικών παραγόντων, ο κίνδυνος μόλυνσης ή αλληλομόλυνσης από το προσωπικό είναι ιδιαίτερα σοβαρός.

Η μόλυνση από το προσωπικό πρέπει να προλαμβάνεται με μια σειρά μέτρων και διαδικασιών, που να εξασφαλίζουν τη χρήση κατάλληλης προστατευτικής ενδυμασίας κατά τα διάφορα στάδια της παραγωγικής διεργασίας.

Η διασταυρούμενη επιμόλυνση από το προσωπικό που εμπλέκεται στην παραγωγή πρέπει να προλαμβάνεται με μια σειρά μέτρων και διαδικασιών, που να εξασφαλίζουν ότι το προσωπικό μεταβαίνει από τον ένα χώρο στον άλλο, μόνον αφού έχει λάβει τα ενδεδειγμένα μέτρα για τον αποκλεισμό του κινδύνου μόλυνσης. Στη διάρκεια του ωραρίου εργασίας, το προσωπικό δεν πρέπει να μεταβαίνει από χώρους όπου υπάρχει πιθανότητα μόλυνσης από ζώντες μικροοργανισμούς ή στεγάζονται ζώα σε εγκαταστάσεις όπου εκτελούνται εργασίες με άλλα προϊόντα ή οργανισμούς. Αν η μετάβαση αυτή είναι αναπόφευκτη, το προσωπικό που απασχολείται στην παραγωγή πρέπει να τηρεί επακριβώς καθορισμένες διαδικασίες απολύμανσης, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η αλλαγή ενδυμάτων και υποδημάτων και, αν είναι απαραίτητο, το ντους.

Το προσωπικό που εισέρχεται σε έναν χώρο κλειστού περιβάλλοντος, στον οποίο δεν έχει γίνει επεξεργασία οργανισμών σε ανοικτό κύκλωμα το προηγούμενο δωδεκάωρο για να ελέγξει καλλιέργειες που περιέχονται σε σφραγισμένες και επιφανειακά απολυμασμένες φιάλες, θεωρείται ότι δεν διατρέχει κίνδυνο μόλυνσης, εκτός αν πρόκειται για καλλιέργειες εξωτικού οργανισμού.

Γ. Εγκαταστάσεις

6. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν σχεδιαστεί με τρόπον ώστε να ελέγχονται οι κίνδυνοι τόσο για το προϊόν όσο και για το περιβάλλον. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση χώρων κλειστού περιβάλλοντος, καθαρών, καθαρών/κλειστού περιβάλλοντος ή ελεγχόμενων.
7. Η επεξεργασία εμβίων βιολογικών παραγόντων πρέπει να γίνεται σε χώρους κλειστού περιβάλλοντος. Ο βαθμός της συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον

εξαρτάται από την παθογένεια του μικροοργανισμού και το κατά πόσον έχει ταξινομηθεί ως εξωτικός.

8. Οι εργασίες με αδραντοποιημένους βιολογικούς παράγοντες πρέπει να εκτελούνται σε καθαρούς χώρους. Καθαροί χώροι πρέπει να χρησιμοποιούνται και για τις εργασίες με μη μολυσμένα κύτταρα που έχουν απομονωθεί από πολυκύτταρους οργανισμούς και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με θρεπτικά υλικά που έχουν αποστειρωθεί με διήθηση.
9. Οι εργασίες ανοικτού κυκλώματος με προϊόντα ή συστατικά που δεν πρόκειται να αποστειρωθούν στη συνέχεια, πρέπει να εκτελούνται σε εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα σε χώρο βαθμού καθαριότητας Β.
10. Άλλες εργασίες με έμβιους βιολογικούς παράγοντες (ποσοτικοί έλεγχοι, ερευνητικές και διαγνωστικές υπηρεσίες κλπ.) πρέπει να εκτελούνται σε κατάλληλες συνθήκες συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον και διαχωρισμού, αν στο ίδιο κτίριο διεξάγονται παραγωγικές διεργασίες. Ο βαθμός συγκράτησης εξαρτάται από την παθογένεια του βιολογικού παράγοντα και από το αν έχει ταξινομηθεί ως εξωτικός. Όταν πρόκειται για διαγνωστικές δραστηριότητες, υπάρχει κίνδυνος εισαγωγής εξαιρετικά παθογόνων οργανισμών για το λόγο αυτό, ο βαθμός συγκράτησης πρέπει να είναι ικανός να αντεπεξέλθει σε όλους αυτούς τους κινδύνους. Είναι επίσης πιθανόν να απαιτείται συγκράτηση σε κλειστό περιβάλλον, όταν οι δραστηριότητες ποιοτικού ελέγχου ή άλλες εκτελούνται σε κτίρια που γειτνιάζουν άμεσα με τα κτίρια της παραγωγής.
11. Οι εγκαταστάσεις κλειστού περιβάλλοντος πρέπει να απολυμαίνονται εύκολα και να έχουν τα εξής χαρακτηριστικά:
 - (α) Έλλειψη απευθείας ανοίγματος προς το εξωτερικό περιβάλλον.
 - (β) εξαερισμό με ατμοσφαιρικό αέρα σε υποπίεση. Ο αέρας θα πρέπει να απάγεται μέσω φίλτρων HEPA (απόλυτα φίλτρα) και να ανακυκλοφορεί μόνο στον ίδιο χώρο και με την προϋπόθεση νέου καθαρισμού με

- φίλτρα HEPA (κατά κανόνα ο όρος αυτός τηρείται με τη διοχέτευση του αέρα που ανακυκλοφορεί μέσω των φίλτρων HEPA της κανονικής παροχής αέρα του συγκεκριμένου χώρου). Παρόλα αυτά, η ανακυκλοφορία του αέρα μεταξύ διαφορετικών χώρων είναι επιτρεπτή, υπό τον όρο ο αέρας να διέρχεται από δυο φίλτρα HEPA στο σωλήνα εξαγωγής, από τα οποία το πρώτο πρέπει να υποβάλλεται σε συνεχή παρακολούθηση της ακεραιότητάς του, και να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για την ασφαλή απόρριψη του απαγόμενου αέρα στο εξωτερικό περιβάλλον σε περίπτωση βλάβης αυτού του φίλτρου.
- (γ) ο αέρας πρέπει να εξάγεται από τους χώρους παραγωγής όπου εκτελούνται εργασίες με εξωτικούς οργανισμούς μέσω δυο σειρών φίλτρων HEPA συνδεδεμένων εν σειρά ενώ ο αέρας από τους χώρους παραγωγής δεν πρέπει να ανακυκλοφορεί.
- (δ) σύστημα για τη συλλογή και την απολύμανση των υγιών αποβλήτων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα μολυσμένα συμπυκνώματα από αποστειρωτικές συσκευές, βιογεννήτριες κλπ. Τα στερεά απόβλητα, συμπεριλαμβανομένων των πτωμάτων ζώων, πρέπει να απολυμαίνονται ή να αποστειρώνονται ή να αποτεφρώνονται, κατά περίπτωση. Τα μολυσμένα φίλτρα πρέπει να απομακρύνονται με ασφαλή μέθοδο.
- (ε) αποδυτήρια σχεδιασμένα και χρησιμοποιούμενα ως αεροφράκτες και εξοπλισμένα με νιπτήρες και ντούς κατά περίπτωση. Οι διαφορές των τιμών πίεσης του αέρα πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να αποκλείουν τη ροή του αέρα μεταξύ των χώρων εργασίας και του εξωτερικού περιβάλλοντος ή τον κίνδυνο μόλυνσης των εξωτερικών ενδυμάτων που φοριούνται έξω από τους χώρους αυτούς.
- (ζ) σύστημα αεροφράκτη για τη διακίνηση του εξοπλισμού, κατασκευασμένο με τρόπο που να αποκλείει τη ροή του μολυσμένου αέρα μεταξύ των χώρων εργασίας και του εξωτερικού περιβάλλοντος ή οποιονδήποτε κίνδυνο μόλυνσης του εξοπλισμού μέσα στον

αεροφράκτη. Το μέγεθος του αεροφράκτη πρέπει να επιτρέπει την αποτελεσματική απολύμανση της επιφάνειας των υλικών που διακινούνται μέσω αυτού. Θα πρέπει να υπάρχει μέριμνα για την τοποθέτηση χρονοδιακόπτη στο σύστημα μανδάλωσης της θύρας, ώστε να παρέχεται αρκετός χρόνος για την αποτελεσματικότητα της απολυμαντικής διαδικασίας.

(η) σε πολλές περιπτώσεις, ένα δίθυρο αυτόκλειστο φραγμού για την ασφαλή απομάκρυνση των απορριπτομένων υλικών και για την εισαγωγή στείρων ειδών.

12. Οι διαβάσεις για τον εξοπλισμό και τα αποδυτήρια πρέπει να διαθέτουν μηχανισμό μανδάλωσης ή άλλο κατάλληλο σύστημα που εμποδίζει το ταυτόχρονο άνοιγμα περισσότερων από μια θυρών. Τα αποδυτήρια θα πρέπει να έχουν παροχή αέρα καθαριζόμενου στον ίδιο βαθμό όπως για το χώρο εργασίας και απαγωγής για την εξασφάλιση επαρκούς κυκλοφορίας του αέρα ανεξάρτητα από εκείνη του χώρου εργασίας. Οι διαβάσεις για τον εξοπλισμό πρέπει κανονικά να έχουν ανάλογο εξαερισμό αλλά είναι αποδεκτές και χωρίς εξαερισμό ή μόνο με προσαγωγή αέρα.
13. Οι εργασίες της παραγωγής που είναι πιθανόν να προκαλέσουν μόλυνση, όπως η διατήρησή κυττάρων, η παρασκευή θρεπτικών υλικών, η καλλιέργεια ιών, κλπ. θα πρέπει να εκτελούνται σε χωριστά σημεία. Κατά το χειρισμό των ζώων και των ζωικών προϊόντων θα πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.
14. Οι χώροι παραγωγής, στους οποίους εκτελούνται εργασίες με βιολογικούς παράγοντες ιδιαίτερα ανθεκτικούς στην απολύμανση (π.χ. σπορογόνα βακτηρίδια), πρέπει να είναι χωριστοί και να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για το συγκεκριμένο σκοπό μέχρι την αδρανοποίηση των βιολογικών παραγόντων.
15. Εκτός από τις διεργασίες ανάμιξης και μετέπειτα πλήρωσης, σε ένα χώρο πρέπει να εκτελούνται εργασίες μόνο με ένα βιολογικό παράγοντα κάθε φορά.

16. Ο σχεδιασμός των χώρων παραγωγής πρέπει να επιτρέπει την απολύμανση μεταξύ των εναλλαγών της παραγωγής με μεθόδους ελεγχμένης καταλληλότητας.
17. Η παραγωγή βιολογικών παραγόντων σε ελεγχόμενους χώρους επιτρέπεται με την προϋπόθεση να εκτελείται με περικλειστο και θερμικώς αποστειρωμένο εξοπλισμό ενώ και όλες οι συνδεσμολογίες πρέπει να υποβάλλονται σε θερμική αποστείρωση, μετά τη συναρμολόγηση και πριν από την αποσυναρμολόγηση. Οι συνδεσμολογίες μπορούν να συναρμολογούνται σε εντόπια εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα, εφόσον είναι ολιγάριθμες και με την προϋπόθεση να εφαρμόζονται κατάλληλες τεχνικές ασηψίας και να μην υπάρχει κίνδυνος διαρροής. Οι παράμετροι της αποστείρωσης πριν από την αποσυναρμολόγηση των συνδεσμολογιών πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο καταλληλότητας για τον χρησιμοποιούμενο οργανισμό. Η τοποθέτηση διαφορετικών προϊόντων σε διαφορετικές βιογεννήτριες μέσα στον ίδιο χώρο είναι αποδεκτή με την προϋπόθεση να μην υπάρχει κίνδυνος τυχαίας αλληλομόλυνσης. Παρόλα αυτά, οι οργανισμοί που γενικά υπόκεινται σε ειδικές απαιτήσεις συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον πρέπει να βρίσκονται σε χώρους αποκλειστικά χρησιμοποιούμενους για τα προϊόντα αυτά.
18. Οι κατοικίες ζώων, όπου στεγάζονται ζώα όπου προορίζονται ή χρησιμοποιούνται για την παραγωγή, πρέπει να αποτελούν αντικείμενο κατάλληλων μέτρων συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον ή/και καθαρού χώρου και να είναι διαχωρισμένες από τις κατοικίες άλλων ζώων.

Οι κατοικίες ζώων, όπου στεγάζονται ζώα τα οποία χρησιμοποιούνται για ποιοτικό έλεγχο που συνεπάγεται τη χρήση παθογόνων βιολογικών παραγόντων, θα πρέπει να έχουν κατάλληλο κλειστό περιβάλλον.

19. Η πρόσβαση στους χώρους παρασκευής θα πρέπει να είναι περιορισμένη μόνο στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Πρέπει δε κατά περίπτωση να τοιχοκολλώνται ακριβείς και σύντομες γραπτές διαδικασίες.

20. Η σχετική με τις εγκαταστάσεις τεκμηρίωση πρέπει να είναι άμεσα προσπελάσιμη στο γενικό αρχείο της μονάδας.

Ο χώρος και τα κτίρια της μονάδας πρέπει να περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες (με σχέδια και γραπτές επεξηγήσεις), ώστε να φαίνονται ακριβώς τόσο ο προορισμός και οι συνθήκες χρήσης όλων των χώρων όσο και οι βιολογικοί παράγοντες που υφίστανται επεξεργασία σ' αυτούς. Πρέπει επίσης να σημειώνεται με ακρίβεια η ροή των προσώπων και του προϊόντος.

Θα πρέπει να προσδιορίζονται τα είδη ζώων που στεγάζονται στους κλωβούς ή σε άλλες κατοικίες μέσα στο χώρο της μονάδας.

Θα πρέπει επίσης να αναφέρονται οι εκτελούμενες δραστηριότητες στη γύρω περιοχή.

Στα σχέδια των εγκαταστάσεων κλειστού περιβάλλοντος ή/και καθαρού χώρου πρέπει να περιγράφεται το σύστημα εξαερισμού με ένδειξη των στομιών εισαγωγής και εξαγωγής, των φίλτρων και των προδιαγραφών τους, του αριθμού των αλλαγών του αέρα ανά ώρα και των κλίσεων πίεσης. Πρέπει να αναφέρεται επίσης ποιές κλίσεις πίεσης παρακολουθούνται με μετρητή πίεσης.

Δ. Εξοπλισμός

21. Ο χρησιμοποιούμενος εξοπλισμός πρέπει να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί έτσι ώστε να ανταποκρίνεται στις ιδιαίτερες απαιτήσεις της παρασκευής κάθε προϊόντος.

Πριν τεθεί σε λειτουργία, ο εξοπλισμός πρέπει να χαρακτηρίζεται από πλευράς επιδόσεων και να ελέγχεται ως προς την καταλληλότητα του και, στη συνέχεια, πρέπει να υποβάλλεται σε τακτικό έλεγχο καταλληλότητας και τακτική συντήρηση.

22. Όταν είναι απαραίτητο, ο εξοπλισμός πρέπει να εξασφαλίζει ικανοποιητική πρωτεύουσα συγκράτηση των βιολογικών παραγόντων.

Θα πρέπει να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί έτσι ώστε να επιτρέπει την ευχερή και αποτελεσματική απολύμανση ή/και αποστείρωση, κατά περίπτωση.

23. Ο εξοπλισμός κλειστού κυκλώματος που χρησιμοποιείται για την πρωτεύουσα συγκράτηση βιολογικών παραγόντων πρέπει να έχει σχεδιαστεί και κατασκευαστεί με τρόπο ώστε να αποτρέπονται οι τυχόν διαρροές ή ο σχηματισμός σταγονιδίων και αερολυμάτων.

Τα στόμια εισαγωγής και εξαγωγής αερίων θα πρέπει να προστατεύονται για να επιτυγχάνεται επαρκής συγκράτηση, π.χ. με τη χρήση υδροφόβων φίλτρων αποστείρωσης.

Τα υλικά πρέπει να εισάγονται ή να αφαιρούνται με τη βοήθεια κλειστού συστήματος που να μπορεί να αποστειρωθεί ή ενδεχομένως σε κατάλληλη εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα.

24. Όταν είναι απαραίτητο, ο εξοπλισμός πρέπει να αποστειρώνεται σωστά πριν χρησιμοποιηθεί, κατά προτίμηση με πίετισμένο ξηρό ατμό. Αν το είδος του εξοπλισμού δεν επιτρέπει την αποστείρωση με ατμό, μπορεί να χρησιμοποιείται άλλη μέθοδος. Είναι σημαντικό να μην προβλέπονται ορισμένα επιμέρους σκεύη και όργανα, όπως οι επιτραπέζιες φυγόκεντροι και τα υδατόλουτρα.

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό, το διαχωρισμό ή τη συμπύκνωση ουσιών πρέπει να αποστειρώνεται ή να απολυμαίνεται τουλάχιστον κάθε φορά που αλλάζει το προϊόν για το οποίο χρησιμοποιείται. Θα πρέπει να μελετάται η επίδραση των μεθόδων αποστείρωσης στην αποδοτικότητα και την καταλληλότητα του εξοπλισμού για τον προσδιορισμό της διάρκειας ζωής του.

Όλες οι διαδικασίες αποστείρωσης πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο καταλληλότητας.

25. Ο εξοπλισμός πρέπει να έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να αποτρέπεται οποιαδήποτε σύγχυση μεταξύ διαφορετικών οργανισμών ή προϊόντων. Οι

σωλήνες, οι βαλβίδες και τα φίλτρα πρέπει να αναγνωρίζονται ως προς τη λειτουργία τους.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται διαφορετικοί επωαστήρες για τα μολυσμένα και τα μη μολυσμένα δοχεία αλλά και γενικότερα για διαφορετικά κύτταρα ή οργανισμούς. Οι επωαστήρες που περιέχουν περισσότερους από έναν οργανισμούς ή τύπους κυττάρων είναι αποδεκτοί μόνον εφόσον λαμβάνονται επαρκή μέτρα για τη σφράγιση, την επιφανειακή απολύμανση και το διαχωρισμό των δοχείων. Τα δοχεία των καλλιεργειών κλπ. πρέπει να φέρουν ατομικές ετικέτες. Ο καθαρισμός και η απολύμανση των διαφόρων ειδών του εξοπλισμού μπορεί να παρουσιάζουν ιδιαίτερες δυσχέρειες και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή.

Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την αποθήκευση βιολογικών παραγόντων ή προϊόντων πρέπει να έχει σχεδιαστεί και να χρησιμοποιείται με τρόπο ώστε να εμποδίζεται οποιαδήποτε σύγχυση μεταξύ τους. Όλα τα φυλασσόμενα είδη πρέπει να επισημαίνονται επακριβώς και ευκρινώς και να τοποθετούνται σε αδιαπέραστα δοχεία. Είδη όπως τα αποθέματα των μητρικών κυττάρων και οργανισμών θα πρέπει να φυλάσσονται σε εξοπλισμό αποκλειστικής χρήσεως.

26. Όπου αυτό έχει εφαρμογή, π.χ. όταν απαιτείται έλεγχος της θερμοκρασίας, ο εξοπλισμός πρέπει να είναι εφοδιασμένος με συστήματα καταγραφής ή/και συναγερμού.

Για να αποφεύγονται οι βλάβες, πρέπει να εφαρμόζεται σύστημα προληπτικής συντήρησης συνδυασμένο με στατιστική ανάλυση τάσεων των καταγραφόμενων δεδομένων.

27. Η φόρτωση λυοφιλοποιητών επιβάλλει ένα κατάλληλο χώρο καθαριότητας/συγκράτησης σε κλειστό περιβάλλον.

Κατά την εκκένωση των λυοφιλοποιητών μολύνεται το άμεσο περιβάλλον. Κατά συνέπεια, για μεν τους λυοφιλοποιητές απλής εξόδου, ο καθαρός χώρος πρέπει να απολυμαίνεται πριν από την είσοδο σ' αυτούς κάθε νέας παρτίδας παρασκευής,

εκτός εάν πρόκειται για τον ίδιο οργανισμό, οι δε δίθυροι λυοφιλοποιητές πρέπει να αποστειρώνονται μετά από κάθε κύκλο, εκτός αν ανοίγονται μέσα σε καθαρό χώρο.

Οι λυοφιλοποιητές πρέπει να αποστειρώνονται σύμφωνα με το σημείο 24. Σε περίπτωση εναλλασσόμενης παραγωγής, θα πρέπει να αποστειρώνονται τουλάχιστον μετά από κάθε εναλλαγή.

Ε. Ζώα και κατοικίες ζώων

28. Οι γενικές απαιτήσεις όσον αφορά την κατοικία, την περιποίηση και την απομόνωση των ζώων όπως αυτές καθορίζονται στον περί Ζώων (Επιστημονικά Πειράματα) Νόμο του 1995 έως 2000, τους περί Ζώων (Επιστημονικά Πειράματα) Κανονισμούς του 2000 και τις εκάστοτε ισχύουσες τροποποιήσεις τους.

30 του 1995

115(I) του 2000.

Επίσημη

Εφημερίδα της

Δημοκρατίας.

Παράρτημα

Τρίτο (I):

4.2.2000.

29. Οι κατοικίες των ζώων πρέπει να χωρίζονται από τις υπόλοιπες εγκαταστάσεις της παραγωγής και να είναι κατάλληλα σχεδιασμένες.

30. Η κατάσταση της υγείας των ζώων που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή πρέπει να προσδιορίζεται, να παρακολουθείται και να καταγράφεται. Η μεταχείριση ορισμένων ζώων θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τα καθοριζόμενα σε ειδικές μονογραφίες (π.χ. ομάδες ζώων απηλλαγμένες από συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς /SPF).

31. Τα ζώα, οι βιολογικοί παράγοντες και οι εκτελούμενες δοκιμές πρέπει να αποτελούν αντικείμενο ενός συστήματος αναγνώρισης της ταυτότητας, ώστε να μην υπάρχει κανένας κίνδυνος σύγχυσης και να ελέγχονται όλοι οι πιθανοί κίνδυνοι.

Z. Απολύμανση – Διάθεση των αποβλήτων

32. Η απολύμανση ή/και η διάθεση των στερεών και υγρών αποβλήτων μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία στην περίπτωση της παρασκευής ανοσολογικών προϊόντων. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να μελετώνται με προσοχή οι διαδικασίες και ο εξοπλισμός, που αποσκοπούν στην αποτροπή της μόλυνσης του περιβάλλοντος, καθώς και ο έλεγχος της καταλληλότητας τους και ο χαρακτηρισμός τους από πλευράς επιδόσεων.

H. Παραγωγή

33. Λόγω της μεγάλης ποικιλίας των προϊόντων, του συχνά μεγάλου αριθμού σταδίων που περιλαμβάνει η παρασκευή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και της φύσης των βιολογικών διεργασιών, πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην πιστή εφαρμογή τρόπων εργασίας ελεγχμένης καταλληλότητας, στη συνεχή παρακολούθηση της παραγωγής σε όλα τα στάδια της και στους ελέγχους κατά τη διεργασία.

Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνονται ειδικά υπόψιν οι πρώτες ύλες, τα θρεπτικά υλικά και η χρήση συστήματος ομάδων σπόρων.

Πρώτες ύλες

34. Η καταλληλότητα των πρώτων υλών πρέπει να είναι επακριβώς καθορισμένη σε έγγραφες προδιαγραφές, που πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομερή στοιχεία για τον προμηθευτή, τη μέθοδο παρασκευής, τη γεωγραφική προέλευση και το ζωικό είδος από το οποίο προέρχονται τα υλικά. Πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται στις προδιαγραφές οι έλεγχοι των πρώτων υλών. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι οι μικροβιολογικοί έλεγχοι.
35. Τα αποτελέσματα των δοκιμών στις πρώτες ύλες πρέπει να είναι σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Όταν οι δοκιμές απαιτούν πολύ χρόνο, (π.χ. αυγά από

ομάδες ζώων SPF) μπορεί να είναι αναγκαίο να αρχίσει η επεξεργασία των πρώτων υλών πριν συγκεντρωθούν τα αποτελέσματα των αναλυτικών ελέγχων.

Στις περιπτώσεις αυτές, η παράδοση τελικού προϊόντος προς πώληση υπόκειται στη λήψη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων από τις δοκιμές στις πρώτες ύλες.

36. Πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη γνώση του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας που εφαρμόζει ο προμηθευτής όταν αξιολογούνται η καταλληλότητα μιας πηγής και η έκταση των απαιτούμενων δοκιμών ποιοτικού ελέγχου.

37. Για την αποστείρωση των πρώτων υλών προτιμάται κατά το δυνατόν η θερμική μέθοδος. Αν είναι απαραίτητο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλες μέθοδοι ελεγχμένης καταλληλότητας, π.χ. ακτινοβόληση.

Θ. Θρεπτικά υλικά

38. Η ικανότητα των θρεπτικών υλικών να καλύψουν την επιθυμητή ανάπτυξη θα πρέπει να έχει υποβληθεί εκ των προτέρων σε έλεγχο καταλληλότητας.

39. Τα θρεπτικά υλικά θα πρέπει κατά προτίμηση να αποστειρώνονται επί τόπου ή στην παραγωγή. Προτιμάται η θερμική αποστείρωση. Τα αέρια, θρεπτικά υλικά, οξέα, αλκάλεια, αφρολυτικοί παράγοντες και άλλα υλικά, που εισάγονται σε στείρες βιογεννήτριες, θα πρέπει και τα ίδια να είναι στείρα.

Σύστημα ομάδων σπόρων και τραπεζών κυττάρων

40. Για την αποτροπή των ανεπιθύμητων μεταβολών στις ιδιότητες, που μπορούν να προκύψουν από επανειλημμένες μερικές καλλιέργειες ή πολλές γενεές, η παραγωγή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνονται με μικροβιακές καλλιέργειες, κυτταροκαλλιέργειες ή ιστοκαλλιέργειες ή με πολλαπλασιασμό σε έμβρυα και ζώα πρέπει να στηρίζεται σε σύστημα ομάδων σπόρων ή/και τραπεζών κυττάρων.

41. Ο αριθμός γενεών (αναδιπλασιασμός, επώσεις σε καλλιέργειες ή ζώσα ύλη) μεταξύ της ομάδας σπόρων ή της τράπεζας κυττάρων και του τελικού προϊόντος πρέπει να είναι συνεπής με το φάκελο της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά.
42. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να χαρακτηρίζονται επαρκώς και να ελέγχονται για ξένες προσμίξεις. Πρέπει να καθορίζονται κριτήρια αποδοχής για τις νέες ομάδες σπόρων. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να κατασκευάζονται, να αποθηκεύονται και να χρησιμοποιούνται με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μόλυνσης ή οποιαδήποτε αλλοίωση.
Κατά την κατασκευή των ομάδων σπόρων και των τραπεζών κυττάρων, δεν πρέπει να εκτελούνται ταυτόχρονα εργασίες με άλλο ζωντανό ή μολυσματικό οργανισμό (π.χ. ιό ή κυτταρική σειρά) στον ίδιο χώρο ή από τα ίδια άτομα.
43. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να κατασκευάζονται σε κατάλληλο περιβάλλον για να προστατεύονται τόσο οι ίδιες όσο και, αν έχει εφαρμογή, το προσωπικό που τις χειρίζεται και το εξωτερικό περιβάλλον.
44. Θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς η προέλευση ή η μορφή και οι συνθήκες αποθήκευσης του αναπαραγωγικού υλικού και να παρέχονται στοιχεία για τη σταθερότητα και την ανάκτηση των σπόρων και των κυττάρων. Τα δοχεία για τη φύλαξη πρέπει να σφραγίζονται ερμητικά, να επισημαίνονται ευδιάκριτα και να διατηρούνται σε κατάλληλη θερμοκρασία. Οι συνθήκες αποθήκευσης πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα. Πρέπει επίσης να τηρείται μητρώο με απογραφή κάθε δοχείου.
45. Το υλικό αυτό πρέπει να το χειρίζεται μόνο εξουσιοδοτημένο προσωπικό υπό την επίβλεψη ενός υπεύθυνου. Διαφορετικές ομάδες σπόρων ή τράπεζες κυττάρων πρέπει να φυλάσσονται με τρόπο ώστε να αποτρέπονται τα σφάλματα λόγω σύγχυσης ή αλληλομόλυνσης. Οι ομάδες σπόρων και οι τράπεζες κυττάρων συνιστάται να μοιράζονται και τα διάφορα μέρη τους να

φυλάσσονται σε διαφορετικές θέσεις ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος ολικής απώλειας.

I. Γενικές αρχές για τον τρόπο εργασίας

46. Κατά την διάρκεια των διεργασιών παρασκευής θα πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται ο σχηματισμός σταγονιδίων και η δημιουργία αφρού. Οι εργασίες φυγοκέντρησης και ανάμιξης, που μπορούν να οδηγήσουν σε σχηματισμό σταγονιδίων, θα πρέπει να εκτελούνται σε κατάλληλους χώρους κλειστού περιβάλλοντος ή καθαρούς/κλειστού περιβάλλοντος, ώστε να παρεμποδίζεται η μετάδοση ζώντων οργανισμών.
47. Οι τυχαίες εκχύσεις, ιδίως ζώντων οργανισμών, πρέπει να αντιμετωπίζονται με ταχύτητα και ασφάλεια. Για κάθε οργανισμό θα πρέπει να έχουν καθοριστεί απολυμαντικά μέτρα ελεγχμένης καταλληλότητας. Όταν πρόκειται για διαφορετικά στελέχη του ίδιου βακτηριακού είδους ή για παρεμφερείς ιούς, η απολυμαντική τεχνική πρέπει να έχει υποβληθεί σε έλεγχο καταλληλότητας μόνον για ένα από αυτά, εκτός αν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι μπορεί να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς την αντοχή τους στο ή στα χρησιμοποιημένα μέσα.
48. Οι εργασίες που συνεπάγονται μεταφορά υλικών όπως στείρων θρεπτικών υλικών, καλλιεργειών ή προϊόντων, πρέπει να εκτελούνται κατά το δυνατόν σε προαποστειρωμένα κλειστά συστήματα. Αν αυτό δεν είναι εφικτό, οι σχετικές εργασίες πρέπει να προστατεύονται με εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα.
49. Η προσθήκη υλικών ή καλλιεργειών σε βιογεννήτριες και άλλα δοχεία πρέπει να επιτελείται σε επιμελώς ελεγχόμενες συνθήκες, ώστε να εξασφαλίζεται η απουσία μόλυνσεως. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή για τη διασφάλιση της ορθής σύνδεσης των δοχείων κατά την προσθήκη καλλιεργειών.
50. Όταν είναι απαραίτητο, για παράδειγμα όταν στον ίδιο χώρο λειτουργούν δυο ή περισσότερες συσκευές ζύμωσης, τα στόμια δειγματοληψίας και προσθηκών καθώς και οι σύνδεσμοι (μετά τη σύνδεση, πριν από τη ροή του προϊόντος και

κατόπιν πριν από την αποσύνδεση) πρέπει να αποστειρώνονται με ατμό. Σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να είναι αποδεκτές η χημική απολύμανση των στομιών και η προστασία των συνδεσμολογιών με εγκατάσταση στρωτής ροής του αέρα.

51. Ο εξοπλισμός, τα γυάλινα σκεύη, οι εξωτερικές επιφάνειες των περιεκτών των προϊόντων και τα υπόλοιπα συναφή είδη πρέπει, πριν μεταφερθούν από ένα χώρο κλειστού περιβάλλοντος, να απολυμαίνονται με μέθοδο ελεγχμένης καταλληλότητας (βλ. Σημείο 47 παραπάνω). Η τεκμηρίωση των παρτίδων μπορεί να αντιπροσωπεύει ιδιαίτερο πρόβλημα. Μόνον τα απολύτως απαραίτητα έγγραφα που απαιτεί η εκτέλεση των εργασιών σύμφωνα με τα πρότυπα ΟΠΠ πρέπει να εισέρχονται και να εξέρχονται από το χώρο. Αν έχουν εμφανώς μολυνθεί, π.χ. από κηλίδες ή αερολύματα, ή αν ο χρησιμοποιούμενος οργανισμός είναι εξωτικός, τότε πρέπει είτε να απολυμανθούν επαρκώς τα έγγραφα μέσω μιας διάβασης για εξοπλισμό ή τα στοιχεία που περιέχουν να διαβιβαστούν έξω από το χώρο με φωτοαντίγραφα ή φάξ.
52. Τα υγρά ή στερεά απόβλητα, όπως τα θραύσματα μετά τη συλλογή αυγών, οι φιάλες καλλιέργειών μιας χρήσης, οι καλλιέργειες ή οι βιολογικοί παράγοντες που απορρίπτονται, είναι προτιμότερο να αποστειρώνονται ή να απολυμαίνονται πριν από την απομάκρυνση τους από τους χώρους κλειστού περιβάλλοντος. Σε ορισμένες πάντως περιπτώσεις υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις, όπως η χρήση σφραγισμένων δοχείων ή σωληνώσεων.
53. Τα υλικά και αντικείμενα, συμπεριλαμβανομένης της τεκμηρίωσης, που εισέρχονται στην αίθουσα παραγωγής πρέπει να ελέγχονται με προσοχή ώστε να είναι βέβαιο ότι εισάγονται μόνο τα υλικά που συνδέονται με την παραγωγή. Πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα, που να διασφαλίζει ότι τα εισερχόμενα υλικά σε ένα χώρο αντιστοιχούν με τα εξερχόμενα, ώστε να μην συσσωρεύονται στον εν λόγω χώρο.
54. Η εισαγωγή θερμοσταθερών υλικών και αντικειμένων θα πρέπει να εισάγονται στους καθαρούς χώρους ή στους καθαρούς/κλειστού περιβάλλοντος χώρους

μέσω δίθυρου αυτοκλείστου ή κλιβάνου. Τα θερμοασταθή υλικά και αντικείμενα θα πρέπει να εισέρχονται μέσω αεροφράκτη με θύρες εφοδιασμένες με σύστημα μανδάλωσης, όπου και απολυμαίνονται. Η αποστείρωση των υλικών και αντικειμένων σε άλλο χώρο είναι αποδεκτή, με την προϋπόθεση να καλύπτονται με διπλό περιτύλιγμα και να εισέρχονται μέσω αεροφράκτη με τις κατάλληλες προφυλάξεις.

55. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της μόλυνσης ή οποιασδήποτε σύγχυσης κατά τις επωάσεις. Θα πρέπει να εφαρμόζεται διαδικασία καθαρισμού και απολύμανσης για τους επωαστήρες ενώ τα δοχεία που εισάγονται σ' αυτούς πρέπει να επισημαίνονται επιμελώς και επακριβώς.
56. Εκτός από την περίπτωση των εργασιών ανάμιξης και μετέπειτα πλήρωσης (ή όταν χρησιμοποιούνται περικλειστά συστήματα), σε κάθε δεδομένη στιγμή πρέπει να υφίσταται επεξεργασία μόνο ένας βιολογικός παράγοντας στην αίθουσα παραγωγής. Οι αίθουσες παραγωγής πρέπει να απολυμαίνονται αποτελεσματικά πριν από την επεξεργασία διαφορετικών εμβίων βιολογικών παραγόντων.
57. Τα προϊόντα πρέπει να αδρανοποιούνται με την προσθήκη αδρανοποιητικών μέσων υπό επαρκή ανάδευση. Στη συνέχεια, το μίγμα πρέπει να μεταγγίζεται σε ένα δεύτερο στείρο δοχείο, εκτός εάν το μέγεθος και το σχήμα του πρώτου δοχείου επιτρέπουν την ευχερή αναστροφή και ανακίνηση του, ώστε όλες οι εσωτερικές του επιφάνειες να διαβρέχονται με το τελικό μίγμα καλλιέργειας/αδρανοποιητικού μέσου.
58. Τα δοχεία που περιέχουν αδρανοποιημένο προϊόν δεν πρέπει να ανοίγονται ούτε πρέπει να λαμβάνονται από αυτά δείγματα σε χώρους όπου υπάρχουν έμβιοι βιολογικοί παράγοντες. Κάθε επόμενη επεξεργασία αδρανοποιημένων προϊόντων πρέπει να επιτελείται σε καθαρό χώρο βαθμού καθαρότητας A-B ή με περικλειστο εξοπλισμό χρησιμοποιούμενο αποκλειστικά για αδρανοποιημένα προϊόντα.

59. Πρέπει να προβλέπεται έλεγχος καταλληλότητας για τις μεθόδους αποστείρωσης, απολύμανσης, απομάκρυνσης ιών και αδρανοποίησης.
60. Οι εργασίες πλήρωσης πρέπει να εκτελούνται το ταχύτερο δυνατόν μετά την παραγωγή. Οι περιέκτες χύμα προϊόντος προς πλήρωση θα πρέπει να σφραγίζονται, να επισημαίνονται κατάλληλα και να φυλάσσονται σε καθορισμένες συνθήκες θερμοκρασίας.
61. Πρέπει να εφαρμόζεται σύστημα που να εξασφαλίζει την πληρότητα και το κλείσιμο των περιεκτών μετά την πλήρωση.
62. Τα φιαλίδια που περιέχουν έμβιους βιολογικούς παράγοντες πρέπει να πωματίζονται με τρόπο ώστε να είναι βέβαιο ότι δεν μολύνονται άλλα προϊόντα ούτε υπάρχει διαφυγή των εμβίων παραγόντων σε άλλους χώρους ή στο εξωτερικό περιβάλλον.
63. Ενδέχεται για πολλούς λόγους να μεσολαβεί κάποιος χρόνος ανάμεσα στην πλήρωση των τελικών περιεκτών και στην επισήμανση και συσκευασία τους. Οι προδιαγραφές θα πρέπει να περιλαμβάνουν διαδικασίες για την αποθήκευση των μη επισημασμένων περιεκτών ώστε να εμποδίζεται οποιαδήποτε σύγχυση και να εξασφαλίζονται ικανοποιητικές συνθήκες αποθήκευσης. Πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποθήκευση θερμοσταθών ή φωτοευαίσθητων προϊόντων και να καθορίζονται οι θερμοκρασίες αποθήκευσης.
64. Για κάθε στάδιο παραγωγής, η απόδοση σε προϊόν πρέπει να παραβάλλεται με την αναμενόμενη από την αντίστοιχη διεργασία. Οι τυχόν σημαντικές διαφορές θα πρέπει να διερευνώνται.
- Κ. Ποιοτικός έλεγχος
65. Οι έλεγχοι κατά τις διεργασίες διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εξασφάλιση σταθερότητας στην ποιότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι καθοριστικοί για την ποιότητα έλεγχοι (π.χ. απομάκρυνση ιών),

που όμως δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, θα πρέπει να διενεργούνται σε κατάλληλο στάδιο της παραγωγής.

66. Ενδέχεται να είναι αναγκαίο να φυλάσσονται δείγματα από τα ενδιάμεσα προϊόντα σε ικανές ποσότητες και σε κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης, ώστε να είναι δυνατή η επανάληψη ή η επικύρωση ενός ελέγχου παρτίδας.
67. Στη διάρκεια μιας διεργασίας παραγωγής ενδέχεται να απαιτείται συνεχής παρακολούθηση δεδομένων π.χ. παρακολούθηση των φυσικών παραμέτρων στην ζύμωση.
68. Οι συνεχείς καλλιέργειες βιολογικών προϊόντων αποτελούν κοινή πρακτική και πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερα υπόψη οι απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου που απορρέουν από αυτόν τον τύπο μεθόδου παραγωγής.»