
GMP DEEL II:

BASISVEREISTEN VOOR ACTIEVE BESTANDDELEN DIE ALS GRONDSTOF WORDEN GEBRUIKT

Inhoudsopgave

1 Inleiding

- 1.1 Doelstelling
- 1.2 Toepassingsgebied

2 Kwaliteitsbeheer

- 2.1 Beginselen
- 2.2 Kwaliteitsrisicobeheer
- 2.3 Verantwoordelijkheden van de kwaliteitseenheid/-eenheden
- 2.4 Verantwoordelijkheden voor productieactiviteiten
- 2.5 Interne audits (zelfinspectie)
- 2.6 Beoordeling van de productkwaliteit (PQR= Product Quality Review)

3 Personeel

- 3.1 Personeelskwalificaties
- 3.2 Hygiëne van het personeel
- 3.3 Consultants

4 Gebouwen en faciliteiten

- 4.1 Ontwerp en gebouwen
- 4.2 Voorzieningen
- 4.3 Water
- 4.4 Insluiting (containment)
- 4.5 Verlichting
- 4.6 Riolering en afval
- 4.7 Reiniging en onderhoud

5 Verwerkingsuitrusting

- 5.1 Ontwerp en gebouwen
- 5.2 Onderhoud en reiniging apparatuur
- 5.3 Kalibratie
- 5.4 Geautomatiseerde systemen

6 Documentatie en registers

- 6.1 Documentatiesysteem en -specificaties
- 6.2 Reiniging van apparatuur en logboeken
- 6.3 Verslagen van grondstoffen, tussenproducten, materialen voor het etiketteren en verpakken van actieve bestanddelen
- 6.4 Instructies voor productie (productie- en -controle verslagen)
- 6.5 Partij productie verslagen (partij productie- en -controle verslagen)
- 6.6 Laboratorium controle verslagen
- 6.7 Herziening van partij productie verslagen

7 Materiaalbeheer

- 7.1 Algemene controles
- 7.2 Ontvangst en quarantaine
- 7.3 Bemonsteren en testen van inkomend productiemateriaal
- 7.4 Opslag
- 7.5 Herbeoordeling

8 Productie- en in-proces controles

- 8.1 Fabricatie activiteiten
- 8.2 Tijdslimieten
- 8.3 In-proces bemonstering en controles
- 8.4 Mengen van partijen tussenproducten of actieve bestanddelen
- 8.5 Controle op contaminatie

9 Verpakking en identificatie/etikettering van actieve farmaceutische bestanddelen en tussenproducten

- 9.1 Algemeen
- 9.2 Verpakkingsmateriaal
- 9.3 Uitgifte en controle van etiketten
- 9.4 Verpakkings- en etiketteringsverrichtingen

10 Opslag en distributie

- 10.1 Opslagprocedures
- 10.2 Distributieprocedures

11 Laboratoriumcontroles

- 11.1 Algemene controles
- 11.2 Testen van tussenproducten en actieve bestanddelen
- 11.3 Validatie van analytische procedures
- 11.4 Analysecertificaten
- 11.5 Monitoring stabiliteit van actieve bestanddelen
- 11.6 Houdbaarheidsdatum en datum voor hertesten
- 11.7 Bewaar-/retentiestalen

12 Validatie

- 12.1 Validatiebeleid
- 12.2 Validatiedocumentatie
- 12.3 Kwalificatie
- 12.4 Benaderingen voor procesvalidatie
- 12.5 Programma voor procesvalidatie
- 12.6 Periodieke herziening van gevalideerde systemen
- 12.7 Reinigingsvalidatie
- 12.8 Validatie van analytische methoden

13 Wijzigingscontrole

14 Afkeuring en afwijzing van materiaal

- 14.1 Afkeuring
- 14.2 Herbewerking of reprocessing
- 14.3 Herwerking

- 14.4 Terugwinning van materiaal en oplosmiddelen
- 14.5 Terugzendingen

15 Klachten en terugroepacties

16 Contractfabrikanten (met inbegrip van laboratoria)

17 Agenten, makelaars, handelaars, distributeurs, herverpakkers en

heretiketteerders

- 17.1 Toepasselijkheid
- 17.2 Traceerbaarheid van gedistribueerde actieve bestanddelen en tussenproducten
- 17.3 Kwaliteitsbeheer
- 17.4 Herverpakken, heretiketteren en bewaren van actieve bestanddelen en tussenproducten
- 17.5 Houdbaarheid
- 17.6 Overdracht van informatie
- 17.7 Behandeling van klachten en terugroepacties
- 17.8 Behandeling van terugzendingen

18 Specifiek richtsnoer voor actieve bestanddelen die zijn vervaardigd door middel van celcultuur/fermentatie

- 18.1 Algemeen
- 18.2 Onderhouden van celbanken en documenteren
- 18.3 Celcultuur/fermentatie
- 18.4 Oogst, isolatie en zuivering
- 18.5 Virale verwijderings-/inactiveringsstappen

19 Actieve bestanddelen voor gebruik in klinische proeven

- 19.1 Algemeen
- 19.2 Kwaliteit
- 19.3 Uitrusting en faciliteiten
- 19.4 Controle van grondstoffen
- 19.5 Fabricatie
- 19.6 Validatie
- 19.7 Wijzigingen
- 19.8 Laboratoriumcontroles
- 19.9 Documentatie

20 Glossarium

1. Inleiding

1.1 Doelstelling

Deze richtsnoeren zijn bedoeld als leidraad voor goede manieren van produceren voor de productie van actieve bestanddelen volgens een passend kwaliteitsbeheersysteem. Het is ook bedoeld om ervoor te zorgen dat de actieve bestanddelen aan de kenmerken voor kwaliteit en zuiverheid voldoen en dat deze stoffen daadwerkelijk over deze kenmerken beschikken.

In deze richtsnoeren omvat „fabricatie” alle handelingen in verband met de ontvangst van materiaal, de productie, verpakking, herverpakking, etikettering, heretikettering, kwaliteitscontrole, vrijgave, opslag en distributie van actieve stoffen en de daarmee verband houdende controles. De term „dient” verwijst naar aanbevelingen waarvan verwacht wordt dat ze worden toegepast, tenzij is aangetoond dat dit niet mogelijk is, dat ze zijn gewijzigd in relevante bijlagen bij de richtsnoer inzake goede distributie praktijken of zijn vervangen door een alternatief waarvan is aangetoond dat het ten minste een gelijkwaardig niveau van kwaliteitsborging biedt.

De richtsnoer inzake goede manieren van produceren behandelt in zijn geheel geen veiligheidsaspecten voor het personeel dat bij de vervaardiging betrokken is, noch aspecten op het gebied van milieubescherming. Deze controles zijn inherente verantwoordelijkheden van de fabrikant en vallen onder andere delen van de wetgeving.

Deze richtsnoeren zijn niet bedoeld om registratie-eisen vast te stellen of de vereisten uit de farmacopee te wijzigen en hebben geen invloed op de bevoegdheid van de verantwoordelijke competente autoriteit om specifieke registratie-eisen vast te stellen voor actieve bestanddelen in het kader van vergunningen voor het in de handel brengen of voor de fabricatie. Alle verplichtingen inzake registratiedocumenten moeten worden nagekomen.

1.2 Toepassingsgebied

De richtsnoeren zijn van toepassing op de fabricatie van actieve bestanddelen voor geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik. Zij zijn slechts van toepassing op de fabricatie van steriele actieve stoffen tot het punt net voordat de actieve bestanddeel steriel wordt. De sterilisatie en aseptische verwerking van steriele actieve bestanddelen vallen hier niet onder, maar moeten worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen en richtsnoeren van goede manieren van produceren zoals vastgelegd in Richtlijn 2003/94/EG en geïnterpreteerd in de richtlijnen inzake goede manieren van produceren, met inbegrip van bijlage 1 daarvan.

In het geval van voor diergeneeskundig gebruik bestemde ectoparasiticiden mogen andere normen dan deze richtsnoeren worden gebruikt die garanderen dat het materiaal van passende kwaliteit is.

Deze richtsnoeren sluiten volbloed en plasma uit, aangezien Richtlijn 2002/98/EG en de technische voorschriften ter ondersteuning van die richtlijn gedetailleerde voorschriften bevatten voor het verzamelen en testen van bloed. Niet van deze richtsnoeren uitgesloten zijn actieve bestanddelen die geproduceerd uitgaande van bloed of plasma gebruikt als grondstof.

Ten slotte zijn deze richtsnoeren niet van toepassing op bulk verpakte geneesmiddelen. Zij zijn van toepassing op alle andere actieve grondstoffen waarvoor de afwijkingen gelden die worden beschreven in de bijlagen bij de richtsnoeren inzake goede manieren van produceren, met name bijlagen 2 tot en met 7, waar aanvullende richtsnoeren voor bepaalde soorten actieve bestanddelen kunnen worden gevonden.

Sectie 17 bevat richtsnoeren voor partijen die, onder andere, een actief bestanddeel of tussenproduct distribueren of opslaan. Dit richtsnoer wordt uitgebreid in het in artikel 47 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde richtsnoer inzake de beginselen van goede distributiepraktijken voor actieve bestanddelen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Sectie 19 bevat richtsnoeren die alleen van toepassing zijn op de fabricatie van actieve bestanddelen die worden gebruikt bij fabricatie van geneesmiddelen voor onderzoek. Er moet echter worden opgemerkt dat de toepassing ervan in dit geval niet wordt vereist, maar volgens de communautaire wetgeving wel wordt aanbevolen.

Een „als grondstof gebruikte actieve bestanddeel” is een grondstof, tussenproduct of een actief bestanddeel die bij de productie van een actief bestanddeel wordt gebruikt en die in de structuur van een actief bestanddeel wordt ingebouwd als een significant structureel fragment in de structuur van het API. Een grondstof gebruikt als actief bestanddeel kan een handelsvoorwerp zijn, een bestanddeel die bij een of meer leveranciers wordt gekocht op basis van een contract of handelsovereenkomst, of een bestanddeel dat intern is geproduceerd. Een grondstof gebruikt als actief bestanddeel heeft normaal gesproken gedefinieerde chemische eigenschappen en structuur.

De fabrikant moet de rationale aanduiden en documenteren voor het tijdstip waarop met de productie van actieve bestanddelen wordt begonnen. Voor synthetische processen staat dit bekend als het tijdstip waarop als grondstoffen gebruikte actieve bestanddelen in het proces worden opgenomen. Voor andere processen (bijv. fermentatie, extractie, zuivering enz.) moet deze rationale per geval worden vastgesteld. Tabel 1 verschaft informatie (richtsnoeren) over het punt waarop als grondstof gebruikte actieve bestanddelen normaliter in het proces worden gebracht. Vanaf dit punt moeten geschikte goede manieren van produceren, zoals gedefinieerd in deze richtsnoeren, worden toegepast op deze stappen voor de productie van tussenproducten en/of actieve bestanddelen. Dit omvat de validatie van kritische stappen in het proces die zijn vastgelegd om de kwaliteit van het actief bestanddeel te beïnvloeden. Er dient op gewezen dat het feit dat een fabrikant ervoor kiest om een processtap te valideren, niet noodzakelijk betekent dat een dergelijke stap als kritisch wordt gedefinieerd. De richtsnoeren in dit document zijn normaliter van toepassing op de stappen die in tabel 1 in het grijs zijn weergegeven. Dit betekent niet dat alle getoonde stappen moeten worden voltooid. De toepassing van de goede manieren van produceren in de productie van actieve bestanddelen moet toenemen naarmate het proces van vroege stappen tot definitieve stappen, zuivering en verpakking doorloopt. Fysieke verwerking van actieve bestanddelen, zoals granulatie, coating of fysieke manipulatie van deeltjesgrootte (bijv. malen, microniseren), moet ten minste volgens de normen van deze richtsnoeren worden uitgevoerd. Deze richtsnoeren zijn niet van toepassing op stappen die voorafgaan aan de eerste introductie van het gedefinieerde „als grondstoffen gebruikte actieve bestanddelen”.

In de rest van dit richtsnoer wordt herhaaldelijk de term „actief farmaceutisch grondstof” gebruikt en deze term moet als onderling verwisselbaar worden beschouwd met de term „actief bestanddeel”. Het glossarium in sectie 20 van deel II

moet alleen worden toegepast in het kader van deel II. Sommige van deze termen zijn reeds gedefinieerd in deel I van de richtsnoer inzake goede manieren van

Tabel 1: Toepassing van deze richtsnoer op de fabricatie van actief farmaceutische grondstoffen.

Type vervaardiging	Toepassing van deze richtsnoer op stappen (grijs weergegeven) die worden gebruikt bij dit type van vervaardiging				
Chemische vervaardiging	Productie van de grondstof voor actieve farmaceutische bestanddelen	Invoering van de grondstof voor actieve farmaceutische bestanddelen in het proces	Productie van (het) tussenproduct(en)	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking en verpakking
Van dieren afgeleide actieve farmaceutische bestanddelen bronnen	Verzameling van orgaan, vloeistof of weefsel	Snijden, mengen en/of eerste bewerking	Introductie van de grondstof voor actieve farmaceutische bestanddelen in het proces	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking, en verpakking
Van plantaardige bronnen afgeleide actieve farmaceutische bestanddelen	Verzamelen van planten	Snijden en initiële extractie(s)	Invoering van de grondstof voor actieve farmaceutische bestanddelen in het proces	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking, en verpakking
Kruidentextracten die worden gebruikt als actieve farmaceutische bestanddelen	Verzamelen van planten	Snijden en initiële extractie		Verdere extractie	Fysieke verwerking en verpakking
Actieve farmaceutische bestanddelen bestaande uit fijngemalen kruiden of kruiden in poedervorm	Verzamelen van planten en/of telen en oogsten	Snijden/ fijnmalen			Fysieke verwerking, en verpakking
Biotechnologie : fermentatie/celcultuur	Oprichting van een master cell bank en een working cell bank	Onderhoud van een working cell bank	Celcultuur en/of fermentatie	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking, en verpakking
„Klassieke“ fermentatie voor het vervaardigen van een actief farmaceutisch bestanddeel	Oprichting van een celbank	Onderhoud van de celbank	Invoering van de cellen in de fermentatie	Isolatie en zuivering	Fysieke verwerking, en verpakking

Toenemende GMP vereisten ----- > ----- > ----- > ----- >

produceren en moeten daarom alleen in het kader van deel I worden toegepast.

2. Kwaliteitsbeheer

2.1 Beginselen

2.10 Kwaliteit dient de verantwoordelijkheid te zijn van alle personen die bij de fabricatie betrokken zijn.

2.11 Elke fabrikant moet een doeltreffend kwaliteitsbeheersysteem opzetten, documenteren en ten uitvoer leggen en moet hierbij het management en het desbetreffende productiepersoneel actief bij betrekken.

2.12 Het kwaliteitsbeheersysteem moet de organisatiestructuur, de procedures, de processen en de middelen omvatten, alsmede de activiteiten die nodig zijn om het vertrouwen te waarborgen dat de actieve farmaceutische bestanddelen aan de beoogde kwaliteits- en zuiverheidsspecificaties voldoen. Alle kwaliteitsgerelateerde activiteiten moeten worden gedefinieerd en gedocumenteerd.

2.13 Er moet(en) (een) kwaliteitseenheid/-eenheden zijn die onafhankelijk is (zijn) van de productie en die voldoet (voldoen) aan de verantwoordelijkheden inzake kwaliteitsborging (QA) en kwaliteitscontrole (QC). Dit kan in de vorm zijn van afzonderlijke QA- en QC-eenheden of als een enkele individu of groep, afhankelijk van de omvang en structuur van de organisatie.

2.14 De personen die gemachtigd zijn om tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen vrij te geven, moeten worden gespecificeerd.

2.15 Alle kwaliteitsgerelateerde activiteiten moeten worden geregistreerd op het moment dat ze worden uitgevoerd.

2.16 Elke afwijking van de vastgestelde procedures moet worden gedocumenteerd en toegelicht. Kritische afwijkingen moeten worden onderzocht en het onderzoek en de daaruit voortvloeiende conclusies moeten worden gedocumenteerd.

2.17 Er mag geen materiaal worden vrijgegeven of gebruikt voordat de beoordeling door de kwaliteitseenheid/-eenheden naar behoren is afgerond, tenzij er geschikte systemen zijn om dit gebruik toe te staan (bijv. vrijgave in quarantaine als beschreven in sectie 10.20 of gebruik van grondstoffen of tussenproducten in afwachting van de voltooiing van de beoordeling).

2.18 Er moeten procedures voorhanden zijn om de verantwoordelijken tijdig op de hoogte te kunnen brengen van overheidsinspecties, ernstige tekortkomingen inzake goede manieren van produceren, productdefecten en daarmee verband houdende acties (bijv. kwaliteitsgerelateerde klachten, terugroepingen, acties van de overheid enz.).

2.19 Om de kwaliteitsdoelstelling op betrouwbare wijze te bereiken, moet er een volledig ontworpen en correct toegepast kwaliteitssysteem zijn waarin goede manieren van produceren, kwaliteitscontrole en kwaliteitsrisicobeheer zijn geïntegreerd.

2.2 Kwaliteitsrisicobeheer

2.20 Kwaliteitsrisicobeheer is een systematisch proces voor de beoordeling, controle, beoordeling van en communicatie over risico's voor de kwaliteit van de actieve stof. Het kan zowel proactief als retroactief worden toegepast.

2.21 Het kwaliteitsrisicobeheersysteem moet waarborgen dat:

- de beoordeling van het risico voor de kwaliteit gebaseerd is op wetenschappelijke kennis, ervaring met het proces en uiteindelijk verband houdt met de bescherming van de patiënt door communicatie met de gebruiker van de actieve stof;
- de mate van inspanning, formaliteit en documentatie van het proces van kwaliteitsrisicobeheer dient in verhouding te staan tot het risiconiveau.

Voorbeelden van de processen en toepassingen van kwaliteitsrisicobeheer zijn onder andere te vinden in deel III van de richtlijnen inzake goede manieren van produceren.

2.3 Verantwoordelijkheden van de kwaliteitseenheid/-eenheden

2.30 De kwaliteitseenheid/-eenheden moet(en) bij alle kwaliteitsgerelateerde zaken betrokken zijn.

2.31 De kwaliteitseenheid/-eenheden moet(en) alle relevante kwaliteitsgerelateerde documenten beoordelen en goedkeuren.

2.32 De hoofdverantwoordelijkheden van de onafhankelijke kwaliteitseenheid/-eenheden dienen niet worden gedelegeerd. Deze verantwoordelijkheden dienen schriftelijk worden beschreven en moeten onder meer, maar niet uitsluitend, het volgende omvatten:

1. Vrijgeven of afkeuren van alle actieve farmaceutische bestanddelen. Vrijgeven of afkeuren van tussenproducten voor gebruik buiten de controle van het productiebedrijf.
2. Opzetten van een systeem voor het vrijgeven of afkeuren van grondstoffen, tussenproducten, verpakkings- en etiketteringsmateriaal.
3. Beoordelen van de voltooidde partijproductie- en laboratorium controle verslagen van kritische stappen in het proces voordat het actieve farmaceutische bestanddeel wordt vrijgegeven.
4. Ervoor zorgen dat kritische afwijkingen worden onderzocht en verholpen.
5. Goedkeuren van alle specificaties en instructies voor productie.
6. Goedkeuren van alle procedures die van invloed zijn op de kwaliteit van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen.
7. Ervoor zorgen dat interne audits (zelfinspecties) worden uitgevoerd.
8. Goedkeuren van contractfabrikanten van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen.
9. Goedkeuren van wijzigingen die van invloed zouden kunnen zijn op de kwaliteit van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen.
10. Herzien en goedkeuren van validatieprotocollen en -verslagen.
11. Ervoor zorgen dat kwaliteitsgerelateerde klachten worden onderzocht en opgelost.
12. Ervoor zorgen dat doeltreffende systemen worden gebruikt voor het onderhoud en de kalibratie van kritisch apparatuur.
13. Ervoor zorgen dat materiaal op de juiste manier worden getest en dat er verslag wordt uitgebracht over de resultaten ervan.
14. Ervoor zorgen dat er stabiliteitsgegevens zijn ter ondersteuning van data voor hernieuwde controle of vervaldata en opslagvoorwaarden inzake actieve farmaceutische bestanddelen en/of tussenproducten, indien van toepassing.

15. Het uitvoeren van periodieke kwaliteitsbeoordelingen van het product (product quality reviews/PQR) (zoals gedefinieerd in sectie 2.5)

2.4 Verantwoordelijkheid voor productieactiviteiten

De verantwoordelijkheid voor de productieactiviteiten dient schriftelijk worden beschreven en moet onder meer, maar niet uitsluitend, het volgende omvatten:

1. Voorbereiden, beoordelen, goedkeuren en verspreiden van de instructies voor de fabricatie van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen volgens schriftelijke procedures.
2. Fabriceren van actieve farmaceutische bestanddelen en, indien van toepassing, tussenproducten volgens vooraf goedgekeurde instructies.
3. Beoordelen van alle partij verslagen en ervoor zorgen dat deze worden ingevuld en ondertekend.
4. Ervoor zorgen dat alle productieafwijkingen worden gerapporteerd en geëvalueerd, dat kritische afwijkingen worden onderzocht en dat de conclusies worden geregistreerd.
5. Ervoor zorgen dat de productiefaciliteiten schoon zijn en indien nodig gedesinfecteerd.
6. Ervoor zorgen dat de nodige kalibraties worden uitgevoerd en dat dit wordt gedocumenteerd.
7. Ervoor zorgen dat de gebouwen en uitrusting worden onderhouden en dat dit wordt gedocumenteerd.
8. Ervoor zorgen dat validatieprotocollen en -verslagen worden beoordeeld en goedgekeurd.
9. Beoordelen van voorgestelde wijzigingen in producten, processen of uitrusting.
10. Ervoor zorgen dat nieuwe en, indien van toepassing, aangepaste faciliteiten en uitrusting gekwalificeerd zijn.

2.5 Interne audits (zelfinspectie)

2.50 Om na te gaan of de beginselen van goede manieren van produceren voor actieve farmaceutische bestanddelen worden nageleefd, moeten regelmatig interne audits worden uitgevoerd volgens een goedgekeurd tijdschema.

2.51 Auditresultaten en correctieve maatregelen moeten worden gedocumenteerd en onder de aandacht worden gebracht van de verantwoordelijken van het bedrijf. Overeengekomen aanpassingsmaatregelen moeten tijdig en doeltreffend worden voltooid.

2.6 Periodieke beoordeling van de productkwaliteit (PQR)

2.60 Er moeten regelmatig kwaliteitsbeoordelingen van actieve farmaceutische bestanddelen worden uitgevoerd om de consistentie van het proces te verifiëren. Dergelijke controles moeten normaliter jaarlijks worden uitgevoerd en gedocumenteerd en moeten ten minste het volgende omvatten:

- een beoordeling van de resultaten van kritische IPC controles in het proces en kritische testresultaten van actieve farmaceutische bestanddelen;

- een beoordeling van alle partijen die niet aan de vastgestelde specificatie(s) voldoen;
- een beoordeling van alle kritische afwijkingen of gevallen van niet-overeenstemming en daarmee verband houdende onderzoeken;
- een beoordeling van alle wijzigingen die in de processen of analysemethoden zijn aangebracht;
- een beoordeling van de resultaten van het stabiliteitsmonitoring programma;
- een beoordeling van alle kwaliteitsgerelateerde terugzendingen, klachten en terugroepingen; en
- een beoordeling van de geschiktheid van correctieve acties.

2.61 De resultaten van deze beoordeling dienen worden geëvalueerd en er dient te worden beoordeeld of er correctieve acties moeten worden genomen of dat bepaalde validaties dienen hernomen te worden. De redenen voor dergelijke correctieve acties moeten worden gedocumenteerd. Goedgekeurde correctieve acties dienen tijdig en doeltreffend worden voltooid.

3 Personeel

3.1 Personeelskwalificaties

3.10 Er dient voldoende personeel aanwezig zijn met kwalificaties (verworven via geschikt(e) onderwijs, opleiding en/of ervaring) voor het fabriceren van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen en voor het uitoefenen van toezicht hierop.

3.11 De verantwoordelijkheden van alle personeelsleden die betrokken zijn bij de fabricatie van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen dienen schriftelijk worden vastgelegd.

3.12 De opleiding dient op regelmatige basis worden gegeven door gekwalificeerde personen en moet op zijn minst betrekking hebben op de specifieke werkzaamheden die de werknemer verricht en op de goede manieren van produceren voor zover deze verband houden met de functie van de werknemer. Er dient een overzicht van de opleidingen worden bijgehouden. De opleiding dient periodiek beoordeeld te worden.

3.2 Hygiëne van het personeel

3.20 Het personeel dient goede sanitaire en gezondheidsgewoonten toe te passen.

3.21 Het personeel dient schone kleding te dragen die geschikt is voor de productieactiviteit waarbij het betrokken is en deze kleding dient indien nodig worden vervangen. Indien nodig moet aanvullende beschermende kleding (bijv. hoofd-, gelaats-, hand- en armbedekkingen) worden gedragen om tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen tegen contaminatie te beschermen.

3.22 Het personeel dient direct contact met tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen te vermijden.

3.23 Roken, eten, drinken, kauwen en het bewaren van levensmiddelen dient worden beperkt tot bepaalde hiervoor bestemde ruimten die zijn gescheiden van de productieruimten.

3.24 Personeel dat lijdt aan een infectieziekte of open letsels heeft op het

blootgestelde lichaamsoppervlak mag geen activiteiten uitvoeren die de kwaliteit van actieve farmaceutische bestanddelen in het gedrang kunnen brengen. Personen van wie op enig moment (hetzij door medisch onderzoek, hetzij door toezicht) is aangetoond dat zij kennelijk ziek zijn of open letsels hebben, dienen te worden uitgesloten van activiteiten waarbij de gezondheidstoestand de kwaliteit van de actieve farmaceutische bestanddelen negatief kan beïnvloeden totdat ze hiervan zijn genezen, of totdat gekwalificeerd medisch personeel vaststelt dat de deelname van de persoon de veiligheid of de kwaliteit van de actieve farmaceutische bestanddelen niet in gevaar brengt.

3.3 Consultants

3.30 Consultants die adviseren over de vervaardiging en controle van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen dienen genoeg onderwijs te hebben genoten, voldoende opleiding hebben gehad en ervaring hebben, of een combinatie hiervan, om advies te kunnen geven over het onderwerp waarvoor zij in dienst zijn genomen.

3.31 De naam, het adres, de kwalificaties en het type dienstverlening van deze consultants dienen te worden opgetekend in een register.

4 Gebouwen en faciliteiten

4.1 Ontwerp en gebouwen

4.10 De bij de vervaardiging van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen gebruikte gebouwen en faciliteiten dienen zodanig te worden geplaatst, ontworpen en gebouwd dat de reiniging- en onderhoudswerkzaamheden, alsook de beoogde werkzaamheden op makkelijke wijze kunnen worden uitgevoerd naar gelang de aard en de fase van de productieactiviteit. De faciliteiten dienen ook zo te worden ontworpen dat potentiële contaminatie tot een minimum wordt beperkt. Wanneer voor het tussenproduct of de actieve farmaceutische bestanddelen microbiologische specificaties zijn vastgesteld, dienen de faciliteiten ook zo te worden ontworpen dat de blootstelling aan ongewenste microbiologische contaminanten zo nodig wordt beperkt.

4.11 Gebouwen en faciliteiten moeten voldoende ruimte bieden voor een ordelijke plaatsing van apparatuur en materiaal ter voorkoming van verwisselingen en contaminatie.

4.12 Indien de uitrusting zelf (bijv. gesloten of ingeperkte systemen) voldoende bescherming tegen het materiaal biedt, mag het buiten worden geplaatst.

4.13 De materiaal- en personeelsflow door het gebouw of de faciliteiten moet zodanig zijn ontworpen dat verwisseling of contaminatie wordt voorkomen.

4.14 Er moeten afgebakende gebieden of andere controlesystemen zijn voor de volgende activiteiten:

- ontvangst, identificatie, bemonstering en quarantaine van inkomende materialen, in afwachting van vrijgave of afwijzing;
- quarantaine vóór vrijgave of afwijzing van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen;
- bemonstering van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen;
- bewaren van afgewezen materiaal vóór verdere verwijdering (bijv.

- terugzending, opwerking of vernietiging);
- opslag van vrijgegeven materialen;
 - productiehandelingen;
 - verpakkings- en etiketteringsverrichtingen; en - laboratoriumverrichtingen.

4.15 Het personeel moet de beschikking hebben over adequate en schone was- en toiletvoorzieningen. Deze wasvoorzieningen moeten zijn uitgerust met warm en koud water, zeep of wasmiddel, handdrogers of wegwerphanddoeken. De was- en toiletvoorzieningen moeten gescheiden zijn van, maar gemakkelijk toegang bieden tot, productieruimten. Indien nodig moet er worden gezorgd voor adequate voorzieningen voor het douchen en/of omkleden.

4.16 Laboratoriumruimten/-werkzaamheden moeten normaliter worden gescheiden van productieruimten. Sommige laboratoriumruimten, met name de ruimten die worden gebruikt voor in-proces controles, mogen zich in de productieruimten bevinden op voorwaarde dat de werking van het productieproces de nauwkeurigheid van de laboratoriummetingen niet negatief beïnvloedt en het laboratorium en zijn werking het productieproces of de tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen niet negatief beïnvloeden.

4.2 Voorzieningen

4.20 Alle voorzieningen die van invloed kunnen zijn op de productkwaliteit (bijv. stoom, gassen, perslucht, verwarming, ventilatie en airconditioning) dienen te worden gekwalificeerd en adequaat te worden gecontroleerd en er dienen maatregelen te worden genomen wanneer de grenswaarden worden overschreden. Er dienen tekeningen beschikbaar te zijn voor deze nutssystemen.

4.21 Waar nodig dient te worden gezorgd voor adequate systemen voor ventilatie, luchtfiltratie en luchtafvoer. Deze systemen dienen zodanig te zijn ontworpen en geconstrueerd dat de risico's van contaminatie en kruiscontaminatie tot een minimum worden beperkt en dienen, afhankelijk van de productiestap, uitrusting te omvatten voor de controle van de luchtdruk, micro-organismen (in voorkomend geval), stof, vochtigheid en temperatuur. Er dient bijzondere aandacht te worden besteed aan gebieden waar actieve farmaceutische bestanddelen aan de omgeving worden blootgesteld.

4.22 Als de lucht naar de productieruimten wordt gerecirculeerd, dienen passende maatregelen te worden genomen om de risico's van contaminatie en kruiscontaminatie te beheersen.

4.23 Vast geïnstalleerde leidingen dienen afdoende te worden geïdentificeerd. Dit kan worden bereikt door het identificeren van afzonderlijke lijnen, documentatie, computergestuurd controlesysteem of alternatieve middelen. Leidingen dienen zo worden gelegd dat er geen risico is op contaminatie van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel.

4.24 Afvoerleidingen dienen voldoende groot zijn en, waar nodig, zijn voorzien van een luchtonderbreking of een geschikt apparaat ter voorkoming van het terugvloeiën.

4.3 Water

4.30 Er dient te worden aangetoond dat het water dat voor de productie van actieve

farmaceutische bestanddelen wordt gebruikt, geschikt is voor het beoogde gebruik.

4.31 Tenzij anders wordt gemotiveerd, dient proceswater ten minste voldoen aan de richtsnoeren voor de kwaliteit van drinkwater van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

4.32 Als drinkwater niet volstaat om de kwaliteit van actieve farmaceutische bestanddelen te garanderen en strengere chemische en/of microbiologische waterkwaliteitsspecificaties vereist zijn, dienen passende specificaties voor fysisch/chemische kenmerken, totale kiemgetallen, ongewenste organismen en/of endotoxinen worden vastgesteld.

4.33 Wanneer in het proces gebruikt water door de fabrikant wordt behandeld om een bepaalde kwaliteit te bereiken, dient het behandelingsproces met passende actielimieten te worden gevalideerd en gemonitord.

4.34 Wanneer de fabrikant van een niet-steriel actief farmaceutisch bestanddeel de intentie heeft of beweert dat de API geschikt is voor fabricatie van steriele geneesmiddelen, dient het water dat tijdens de laatste isolatie- en zuiveringsstappen wordt gebruikt, worden gecontroleerd op de totale kiemgetallen, ongewenste organismen en endotoxinen.

4.4 Insluiting (Containment)

4.40 Voor de productie van zeer sensibiliserende materialen, zoals penicillines of cefalosporinen, dienen specifieke productieruimten te worden gebruikt, die faciliteiten, luchtbehandelingsapparatuur en/of procesuitrusting kunnen omvatten.

4.41 Specifieke productieruimten dienen ook te worden overwogen wanneer het gaat om materiaal van infectueuze aard of met een hoge farmacologische activiteit of toxiciteit (bijv. bepaalde steroïden of cytotoxische kankerbestrijdingsmiddelen), tenzij gevalideerde inactiverings- en/of reinigingsprocedures worden vastgesteld en toegepast.

4.42 Er dienen passende maatregelen te worden vastgesteld en uitgevoerd om kruiscontaminatie van personeel, materiaal enz. van de ene specifieke ruimte naar de andere te voorkomen.

4.43 Productieactiviteiten (met inbegrip van wegen, malen of verpakken) van zeer toxische niet-farmaceutische materialen, zoals herbiciden en pesticiden, dienen niet te worden uitgevoerd met gebruikmaking van de gebouwen en/of uitrusting die voor de vervaardiging van actieve farmaceutische bestanddelen worden gebruikt. De hantering en opslag van deze uiterst toxische niet-farmaceutische materialen dienen gescheiden zijn van actieve farmaceutische bestanddelen.

4.5 Verlichting

4.50 Alle ruimten dienen over voldoende verlichting te beschikken zodat fatsoenlijk kan worden schoongemaakt, onderhouden en gewerkt.

4.6 Riolering en afval

4.60 Afvalwater, afval en ander afval (bijv. vaste stoffen, vloeistoffen of gasvormige bijproducten van de productie) in en afkomstig van gebouwen en de directe omgeving

dienen op een veilige, tijdige en hygiënisch verantwoorde manier te worden verwijderd. Containers en/of pijpleidingen voor afvalmateriaal dienen duidelijk te worden geïdentificeerd.

4.7 Reiniging en onderhoud

4.70 Gebouwen die bij de fabricatie van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen worden gebruikt, dienen naar behoren te worden onderhouden, hersteld en schoon te worden gehouden.

4.71 Er dienen schriftelijke procedures te worden vastgesteld waarin de verantwoordelijkheid voor de reiniging wordt toegewezen en waarin de reinigingsschema's, -methoden, -uitrusting en -materialen worden beschreven die bij het schoonmaken van gebouwen en voorzieningen dienen te worden gebruikt.

4.72 Zo nodig dienen er ook schriftelijke procedures te worden vastgesteld voor het gebruik van geschikte rodenticiden, insecticiden, fungiciden, fumigatiemiddelen en reiniging- en ontsmettingsmiddelen om contaminatie van uitrusting, grondstoffen, verpakings-/etiketteringsmaterialen, tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen te voorkomen.

5 Verwerkingsuitrusting

5.1 Ontwerp en gebouwen

5.10 De bij de fabricatie van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen gebruikte apparatuur dient een passend ontwerp te hebben, groot genoeg te zijn en op een geschikte plaats te zijn opgesteld voor het beoogde gebruik, schoonmaak, reiniging (in voorkomend geval) en onderhoud.

5.11 Uitrusting dient zodanig te zijn geconstrueerd dat oppervlakken die in contact komen met grondstoffen, tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen de kwaliteit van de tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen niet wijzigen ten opzichte van de officiële of andere vastgestelde specificaties.

5.12 Productie-uitrusting mag alleen worden gebruikt binnen het gekwalificeerde werk bereik.

5.13 Belangrijke uitrusting (bijv. reactoren, opslagvaten) en vast geïnstalleerde productielijnen die bij de productie van een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel worden gebruikt, dienen naar behoren te worden geïdentificeerd.

5.14 Alle stoffen die verband houden met de werking van uitrusting, zoals smeermiddelen, verwarmingsvloeistoffen of koelvloeistoffen, dienen niet in contact te komen met tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen zodat de kwaliteit niet negatief wordt beïnvloed. Afwijkingen hiervan dienen te worden geëvalueerd om te waarborgen dat er geen nadelige effecten zijn op de geschiktheid om het materiaal te gebruiken. Waar mogelijk dienen smeermiddelen en oliën van levensmiddelenkwaliteit te worden gebruikt.

5.15 Gesloten of contained apparatuur/installaties dienen waar nodig te worden gebruikt. Wanneer open apparatuur wordt gebruikt of installaties worden geopend, dienen passende voorzorgsmaatregelen te worden genomen om het contaminatierisico tot een minimum te beperken.

5.16 Voor uitrusting en kritische installaties (bijv. instrumentatie- en nutssystemen)

dient een reeks actuele tekeningen/plannen te worden bijgehouden.

5.2 Onderhoud en reiniging van apparatuur

5.20 Er dienen schema's en procedures (met inbegrip van de toewijzing van de verantwoordelijkheid) worden opgesteld voor het preventieve onderhoud van de uitrusting.

5.21 Er dienen schriftelijke procedures te worden vastgesteld voor het schoonmaken van de uitrusting en de daaropvolgende vrijgave ervan voor gebruik bij de fabricatie van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen. Reinigingsprocedures dienen voldoende bijzonderheden te bevatten om operatoren in staat te stellen elk type uitrusting op reproduceerbare en doeltreffende wijze schoon te maken. Deze procedures dienen het volgende te omvatten:

- toekenning van verantwoordelijkheid voor het schoonmaken van uitrusting;
- reinigingsschema's, met inbegrip van, waar van toepassing, reinigingsschema's;
- een volledige beschrijving van de methoden en materialen, met inbegrip van de verdunning van de reinigingsmiddelen die worden gebruikt om de uitrusting schoon te maken;
- indien van toepassing, instructies voor het demonteren en opnieuw monteren van uitrusting om een goede reiniging te waarborgen;
- instructies voor het verwijderen of vernietigen van de identificatie van de vorige partij;
- instructies voor de bescherming van schone uitrusting tegen besmetting vóór gebruik;
- inspectie van uitrusting op reinheid, indien mogelijk onmiddellijk vóór gebruik; en
- vaststelling van de maximum termijn die mag verstrijken tussen het beëindigen van de productieactiviteit en de reiniging van de uitrusting, indien van toepassing.

5.22 Uitrusting en gereedschap dienen te worden schoongemaakt, opgeslagen en, indien van toepassing, gesanitiseerd of gesteriliseerd om contaminatie of overdracht (carry-over) van een materiaal te voorkomen waardoor de kwaliteit van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel de officiële of andere vastgestelde specificaties niet zal worden aangetast.

5.23 Wanneer uitrusting bestemd is voor de continue productie of voor de productie in campagnes van opeenvolgende partijen van hetzelfde tussenproduct of actieve farmaceutische bestanddeel, dient de uitrusting met passende tussenpozen te worden schoongemaakt om de ophoping en overdracht van verontreinigende stoffen (bijv. afbraakproducten of ongewenste gehalten aan micro-organismen) te voorkomen.

5.24 Niet-specifieke uitrusting dient tussen de productie van verschillende materialen door te worden schoongemaakt om contaminatie te voorkomen.

5.25 Er dienen criteria voor de aanvaarding van residuen en de keuze van reinigingsprocedures en reinigingsmiddelen te worden vastgesteld en gemotiveerd.

5.26 De inhoud en de reinheidsgraad van de uitrusting dienen op passende wijze te worden geïdentificeerd.

5.3 Kalibratie

5.30 Controle-, weeg-, meet-, bewakings- en testuitrusting die van essentieel belang is om de kwaliteit van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen te waarborgen, dient volgens schriftelijke procedures en een vastgesteld tijdschema te worden gekalibreerd.

5.31 De kalibratie van de uitrusting dient te worden uitgevoerd met behulp van normen die zijn terug te brengen naar gecertificeerde standaarden, indien van toepassing.

5.32 Van deze kalibraties dienen verslagen te worden bijgehouden.

5.33 De huidige kalibratiestatus van kritisch apparaat dient bekend en verifieerbaar te zijn.

5.34 Instrumenten die niet aan de kalibratiecriteria voldoen, dienen niet te worden gebruikt.

5.35 Afwijkingen van goedgekeurde ijkstandaarden voor kritische instrumenten dienen te worden onderzocht om vast te stellen of deze van invloed kunnen zijn geweest op de kwaliteit van de tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen die sinds de laatste succesvolle kalibratie met behulp van deze uitrusting zijn vervaardigd.

5.4 Geautomatiseerde systemen

5.40 De geautomatiseerde systemen met betrekking tot goede manieren van produceren dienen te worden gevalideerd. De diepte en de reikwijdte van de validatie hangt af van de diversiteit, complexiteit en criticiteit van de geautomatiseerde applicatie.

5.41 Aan de hand van een passende installatie kwalificatie en operationele kwalificatie dient te worden aangetoond dat de computer hardware en -software geschikt zijn om de toegewezen taken uit te voeren.

5.42 Voor in de handel verkrijgbare software die is gekwalificeerd wordt niet hetzelfde niveau van validatie vereist. Als een bestaand systeem ten tijde van de installatie niet gevalideerd was, kan een validatie achteraf worden uitgevoerd als de juiste documentatie beschikbaar is.

5.43 Geautomatiseerde systemen dienen vaak genoeg te zijn gecontroleerd om te voorkomen dat er ongeoorloofde toegang tot gegevens is of dat gegevens ongeoorloofd worden uitgewisseld. Er dienen controles te worden uitgevoerd om weglatingen in gegevens te voorkomen (bijv. uitschakeling van het systeem en niet-vastlegging van gegevens). Er dient een verslag te worden bijgehouden van iedere gemaakte wijziging, de vorige invoer, de persoon die de wijziging heeft doorgevoerd en van het tijdstip waarop deze wijziging heeft plaatsgevonden.

5.44 Er dienen schriftelijke procedures beschikbaar te zijn voor de werking en het onderhoud van geautomatiseerde systemen.

5.45 Wanneer kritische gegevens handmatig worden ingevoerd, dient er een bijkomende controle plaats te vinden betreffende de accuraatheid van de gegevens. Dit kan door een tweede operator of door het systeem zelf worden gedaan.

5.46 Incidenten met geautomatiseerde systemen die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen of op de

betrouwbaarheid van de registers of testresultaten, dienen te worden gedocumenteerd en onderzocht.

5.47 Veranderingen aan het geautomatiseerde systeem dienen te worden doorgevoerd volgens een wijzigingsprocedure en dienen formeel te worden goedgekeurd, gedocumenteerd en getest. Alle wijzigingen, met inbegrip van wijzigingen en verbeteringen van de hardware, de software en andere essentiële onderdelen van het systeem, dienen te worden gedocumenteerd. Uit deze verslagen dient te blijken dat het systeem in een gevalideerde staat wordt gehouden.

5.48 Indien systeemstoringen of -fouten tot permanent verlies van gegevens zouden leiden, dient in een back-upstelsel te worden voorzien. Er dient te worden voorzien in een middel om de gegevensbescherming voor alle geautomatiseerde systemen te waarborgen.

5.49 De gegevens kunnen naast het computersysteem ook op een tweede wijze worden bewaard.

6 Documentatie en registers

6.1 Documentatiesysteem en -specificaties

6.10 Alle documenten in verband met de productie van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen dienen volgens schriftelijke procedures te worden opgesteld, beoordeeld, goedgekeurd en verspreid. Dergelijke documenten kunnen op papier of in elektronische vorm worden verstrekt.

6.11 De verstrekking, herziening, vervanging en intrekking van alle documenten dienen te worden gecontroleerd met behoud van de revisiegeschiedenis.

6.12 Er dient een procedure te worden vastgesteld voor het bewaren van alle relevante documenten (bijv. verslagen over de ontwikkelingsgeschiedenis, opschalingsverslagen, verslagen van technische overdrachten, procesvalidatieverslagen, opleidingsregisters, productieregisters, controle- en distributieregisters). De bewaartermijnen voor deze documenten dienen te worden gepreciseerd.

6.13 Alle productie-, controle- en distributieverslagen dienen gedurende ten minste één jaar na de vervaldatum van de partij te worden bewaard. Voor actieve farmaceutische bestanddelen met data voor hernieuwde analyse dienen de verslagen ten minste drie jaar worden bewaard nadat de partij volledig is gedistribueerd.

6.14 Wanneer toevoegingen in de verslagen worden opgenomen, dienen deze onuitwisbaar te worden aangebracht in de daarvoor bestemde ruimten. Dit dient onmiddellijk na het verrichten van de activiteiten te worden gedaan en er moet ook worden vermeld wie deze toevoeging heeft ingevoerd. Correcties van toevoegingen dienen te worden gedateerd en ondertekend en de oorspronkelijke vermelding dient leesbaar te blijven.

6.15 Gedurende de bewaarperiode dienen de originelen of kopieën van de registers gemakkelijk beschikbaar te zijn in het gebouw waar de in die verslagen beschreven activiteiten plaats hebben gevonden. Verslagen die onmiddellijk langs elektronische of andere weg van een andere plaats kunnen worden opgevraagd, zijn aanvaardbaar.

6.16 Specificaties, instructies, procedures en verslagen kunnen worden bewaard in

de vorm van originelen of eensluitend gewaarmerkte kopieën, zoals fotokopieën, microfilm, microfiche of andere nauwkeurige reproducties van de originele verslagen. Wanneer reductietechnieken zoals microfilm of elektronische verslagen worden gebruikt, dienen geschikte terugzoekapparatuur en een middel om een papieren versie te maken, gemakkelijk beschikbaar te zijn.

6.17 Er dienen specificaties te worden opgesteld en gedocumenteerd voor grondstoffen, waar nodig ook voor tussenproducten, actieve farmaceutische bestanddelen en etiketterings- en verpakkingsmateriaal. Bovendien kunnen specificaties geschikt zijn voor bepaalde andere materialen, zoals proceshulpmiddelen, pakkingen of andere materialen die bij de productie van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen worden gebruikt die een cruciale invloed op de kwaliteit kunnen hebben. Voor in-proces controles dienen aanvaardingscriteria te worden vastgesteld en gedocumenteerd.

6.18 Indien op documenten elektronische handtekeningen worden gebruikt, dienen deze worden geverifieerd en beveiligd.

6.2 Logboeken voor gebruik en reiniging van apparatuur

6.20 In een logboek met gegevens over het belangrijkste gebruik, de reiniging, de sanitisatie en/of de sterilisatie en het onderhoud van de apparatuur dienen de datum, het tijdstip (indien van toepassing), het product- en partijnummer van elke in de apparatuur verwerkte partij en de persoon die de reiniging- en onderhoudswerkzaamheden heeft uitgevoerd, te worden vermeld.

6.21 Indien apparatuur bestemd is voor de fabricatie van een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel, zijn afzonderlijke logboeken niet nodig als partijen van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel elkaar in traceerbare volgorde opvolgen. In gevallen waarin speciale apparatuur wordt gebruikt, kunnen de gegevens over de reiniging, het onderhoud en het gebruik deel uitmaken van het partijverslag of afzonderlijk worden gedocumenteerd.

6.3 Verslagen van grondstoffen, tussenproducten, materialen voor het etiketteren en verpakken van actieve bestanddelen

6.30 Er dienen verslagen te worden bijgehouden die het volgende omvatten:

- naam van de fabrikant, identiteit en hoeveelheid van elke zending van elke partij grondstoffen, tussenproducten of etiketterings- en verpakkingsmaterialen voor actieve farmaceutische bestanddelen; naam van de leverancier; controlenummer(s) van de leverancier, indien bekend, of ander identificatienummer; het nummer dat bij ontvangst wordt toegekend; en de datum van ontvangst;
- resultaten van de uitgevoerde tests of onderzoeken en de conclusies die hieruit zijn getrokken;
- verslagen waarin het gebruik van materialen wordt getraceerd;
- documentatie van het onderzoek en herziening van etiketterings- en verpakkingsmaterialen voor actieve farmaceutische bestanddelen om na te gaan of deze in overeenstemming zijn met de vastgestelde specificaties; en de eindbeslissing over afgekeurde grondstoffen, tussenproducten of etiketterings- en verpakkingsmaterialen voor actieve farmaceutische bestanddelen.

6.31 De (goedgekeurde) etiketten dienen te worden behouden zodat ze kunnen worden vergeleken met de geleverde etiketten.

6.4 Master Instructies voor productie (Master Productie- en -Controle verslagen)

6.40 Om de uniformiteit van partij tot partij te garanderen, moeten master instructies voor productie voor elk tussenproduct en elk actief farmaceutisch bestanddeel door één persoon worden opgesteld, gedateerd en ondertekend, en onafhankelijk worden gecontroleerd, gedateerd en ondertekend door een persoon in de kwaliteitseenheid/-eenheden.

6.41 Master instructies voor productie dienen het volgende te omvatten:

- naam van het tussenproduct of actieve farmaceutische bestanddeel dat wordt gefabriceerd en, in voorkomend geval, een identificatie referentiecode van het document;
- een volledige lijst van grondstoffen en tussenproducten, aangeduid met namen of codes die voldoende specifiek zijn om eventuele bijzondere kwaliteitskenmerken te identificeren;
- een nauwkeurige opgave van de hoeveelheid of de verhouding van de te gebruiken grondstoffen of tussenproducten, met inbegrip van de meeteenheid. Wanneer de hoeveelheid niet is vastgelegd, dient de berekening voor elke partijgrootte of elke productiesnelheid te worden vermeld. Afwijkingen van de hoeveelheden moeten worden opgenomen als zij gerechtvaardigd zijn;
- de productielocatie en de belangrijkste productieapparatuur waarvan gebruik dient te worden gemaakt;
- gedetailleerde productie-instructies, met inbegrip van:
 - de te volgen sequenties,
 - de te gebruiken bereiken van procesparameters;
- bemonsteringsinstructies en in-proces controles met hun aanvaardingscriteria, indien van toepassing;
- termijnen voor de voltooiing van de afzonderlijke bewerkingsstappen en/of het totale proces, indien van toepassing; en
- verwachte opbrengsten in overeenkomstige productiestappen of tijdstadia;
- in voorkomend geval, de bijzondere aantekeningen en voorzorgsmaatregelen die in acht moeten worden genomen of de kruisverwijzingen daarnaar; en
- de instructies voor de opslag van de tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen om de geschiktheid voor gebruik te waarborgen, met inbegrip van de etiketterings- en verpakkingsmaterialen en bijzondere opslagvoorwaarden met tijdslimieten, in voorkomend geval.

6.5 Partijproductieverslagen (partijproductie- en -controle verslagen)

6.50 Voor elk tussenproduct en elk actief farmaceutisch bestanddeel dienen partijproductieverslagen te worden opgesteld, waarin alle informatie over de productie en de controle van elke partij dient te worden opgenomen. Het productieverslag van de partij dient vóór afgifte te worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat het de juiste versie is en een leesbare, nauwkeurige reproductie van de betreffende instructies voor productie betreft. Indien het productie verslag van de partij wordt opgesteld aan de hand van een afzonderlijk deel van het hoofddocument, dient dat document een verwijzing te bevatten naar de gebruikte instructies voor productie.

6.51 Deze verslagen worden genummerd met een uniek partij- of identificatienummer, gedateerd en ondertekend bij goedkeuring. In continue productie kan de productcode samen met de datum en tijd dienen als unieke identificatiecode totdat het uiteindelijke nummer wordt toegewezen.

6.52 De documentatie van de beëindiging van elke belangrijke stap in de partij productie verslagen (partijproductie- en -controle verslagen) dient het volgende te omvatten:

- data en, indien van toepassing, tijdstippen; identiteit van belangrijke uitrusting (bijv. reactoren, drogers, molens, enz.);
- specifieke identificatie van elke partij, met inbegrip van het gewicht, de afmetingen en het partijnummer van de grondstoffen, tussenproducten of herbewerkte materialen die tijdens de vervaardiging zijn gebruikt;
- actuele resultaten die zijn opgetekend voor kritische procesparameters;
- alle uitgevoerde bemonsteringen;
- handtekeningen van de personen die rechtstreeks toezicht houden op elke kritische fase van de werkzaamheden of deze rechtstreeks controleren;
- in-proces en laboratoriumtestresultaten;
- actueel rendement tijdens geschikte fasen of tijdstippen;
- beschrijving van de verpakking en het etiket voor tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen;
- representatief etiket van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten, indien in de handel verkrijgbaar;
- elke geconstateerde afwijking, de evaluatie daarvan, het (eventueel) verrichte onderzoek of een verwijzing naar dat onderzoek indien afzonderlijk opgeslagen; en - de resultaten van de tests voor vrijgave.

6.53 Er dienen schriftelijke procedures te worden vastgesteld en gevolgd voor het onderzoeken van kritische afwijkingen of van het niet voldoen van een partij tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen aan de specificaties. Het onderzoek dient zich uit te strekken tot andere partijen die mogelijk in verband zijn gebracht met het specifieke falen of de specifieke afwijking.

6.6 Laboratorium controle verslagen

6.60 De laboratorium controle verslagen dienen volledige gegevens te bevatten afkomstig van alle testen die zijn uitgevoerd om te garanderen dat aan de vastgestelde specificaties en normen wordt voldaan, met inbegrip van onderzoeken en analyses. Deze verslagen dienen het volgende te omvatten:

- een beschrijving van de ontvangen monsters voor analyse, met vermelding van de naam of herkomst van het materiaal, het partijnummer of een andere eenduidige code, de datum waarop het monster is genomen en, indien van toepassing, de hoeveelheid en de datum waarop het monster voor de analyse is ontvangen;
- een verklaring van of een verwijzing naar elke gebruikte analysemethode;
- vermelding van het gewicht of de afmeting van het monster dat is gebruikt voor elke test, zoals beschreven door de methode; gegevens over of kruisverwijzingen naar de voorbereiding en het testen van referentienormen, reagentia en standaardoplossingen;
- een volledig verslag van alle tijdens elke test gegenereerde ruwe gegevens, naast grafieken, diagrammen en spectra van laboratoriuminstrumenten, die

naar behoren zijn geïdentificeerd om het specifieke geteste materiaal en de geanalyseerde partij te tonen;

- een verslag van alle berekeningen die in verband met de test zijn uitgevoerd, met inbegrip van bijvoorbeeld meeteenheden, omrekeningsfactoren en equivalentiefactoren;
- een verklaring van de analyseresultaten en hoe deze zich verhouden tot de vastgestelde aanvaardingscriteria;
- de handtekening van de persoon die elke test heeft uitgevoerd en de datum/data waarop de tests zijn uitgevoerd; en
- de datum en handtekening van een tweede persoon die aantoont dat de oorspronkelijke gegevens zijn gecontroleerd op juistheid, volledigheid en naleving van de vastgestelde normen.

6.61 Er dienen volledige verslagen worden bijgehouden voor:

- alle wijzigingen van een gevestigde analysemethode;
- periodieke kalibratie van laboratoriuminstrumenten, -uitrusting, -meters en registratieapparaten;
- alle stabiliteitstesten op actieve farmaceutische bestanddelen

6.7 Herziening van partijproductieverslagen

6.70 Er dienen schriftelijke procedures te worden vastgesteld en gevolgd voor de beoordeling en goedkeuring van de partij productie- en de laboratorium controle verslagen, met inbegrip van verpakking en etikettering, om te bepalen of de tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen aan de vastgestelde specificaties voldoen voordat een partij wordt vrijgegeven of gedistribueerd.

6.71 De partij productie- en de laboratorium controle verslagen inzake kritische stappen in het proces dienen door de kwaliteitseenheid/-eenheden te worden gecontroleerd en goedgekeurd voordat een partij actieve farmaceutische bestanddelen wordt vrijgegeven of gedistribueerd. De partij productie- en de laboratorium controle verslagen inzake niet-kritische stappen in het proces kunnen door gekwalificeerd productiepersoneel of andere eenheden worden gecontroleerd volgens procedures die door de kwaliteitseenheid/-eenheden zijn goedgekeurd.

6.72 Alle verslagen over afwijkingen, onderzoeken en buiten de specificaties vallende onderzoeken (OOS – out of specification) dienen te worden beoordeeld als onderdeel van de herziening van het partijregister voordat de partij wordt vrijgegeven.

6.73 De kwaliteitseenheid/-eenheden mogen de verantwoordelijkheid en de bevoegdheid voor de vrijgave van tussenproducten aan de productie-eenheid delegeren. Dit is echter niet toegestaan voor tussenproducten die buiten de controle van het productiebedrijf worden verzonden.

7 Materiaalbeheer

7.1 Algemene controles

7.10 Er dienen schriftelijke procedures te zijn waarin een beschrijving wordt gegeven van de ontvangst, de identificatie, de quarantaine, de opslag, de hantering, de bemonstering, het testen en de goedkeuring of afwijzing van materialen.

7.11 Fabrikanten van tussenproducten en/of actieve farmaceutische bestanddelen

dienen over een systeem te beschikken voor de beoordeling van de leveranciers van kritieke materialen.

7.12 Materiaal dient te worden aangeschaft tegen een overeengekomen specificatie, bij een of meer leveranciers die zijn goedgekeurd door de kwaliteitseenheid/-eenheden.

7.13 Indien de leverancier van een kritiek materiaal niet de fabrikant van dat materiaal is, dienen de naam en het adres van die fabrikant bekend te zijn bij de fabrikant van het tussenproduct en/of de fabrikant van het actieve farmaceutische bestanddeel.

7.14 Het wijzigen van leverancier van kritische grondstoffen dient te worden doorgevoerd overeenkomstig sectie 13 „Wijzigingscontrole“.

7.2 Ontvangst en quarantaine

7.20 Bij ontvangst en vóór aanvaarding dient het volgende visueel worden te gecontroleerd: of elke container of groep containers met materiaal over de juiste etikettering beschikt (met inbegrip van het verband tussen de door de leverancier gebruikte naam en de interne naam, indien deze verschillend is), of de container eventueel beschadigd is, of de zegels zijn verbroken en of er sporen van manipulatie of contaminatie zijn. Het materiaal dient in quarantaine te worden gehouden totdat het, naar gelang van het geval, is bemonsterd, onderzocht of getest en voor gebruik is vrijgegeven.

7.21 Voordat binnenkomende materialen met bestaande voorraden worden vermengd (bijv. oplosmiddelen of voorraden in silo's), dienen zij als juist te worden geïdentificeerd, worden getest, indien van toepassing, en worden vrijgegeven. Er moeten procedures beschikbaar zijn om te voorkomen dat inkomende materialen ten onrechte in de bestaande voorraad worden gelost.

7.22 Indien bulkleveringen plaatsvinden in niet-specifiek product gebonden tanken, dient er worden te gegarandeerd dat er geen contaminatie vanuit de tanken plaatsvindt. Dit kan worden gedaan door een of meer van de volgende zaken:

- certificaat van reiniging;
- testen op sporen van onzuiverheden;
- audit van de leverancier.

7.23 Grote opslagcontainers en de bijbehorende verdeelstukken en vul- en retourleidingen dienen naar behoren te worden geïdentificeerd.

7.24 Elke container of groep containers (partijen) met materiaal dient te worden geïdentificeerd en er dient een apart(e) code, partij- of ontvangstnummer aan te worden toegewezen. Dit nummer dient te worden gebruikt bij het documenteren van het beschikbaar stellen van elke partij. Er dient een systeem te zijn om de status van elke partij te identificeren.

7.3 Bemonsteren en testen van inkomend productiemateriaal

7.30 Er dient ten minste één test ter verificatie van de identiteit van elke partij materiaal te worden uitgevoerd, met uitzondering van de hieronder in sectie 7.32 beschreven materialen. Een analysecertificaat van de leverancier kan worden gebruikt in plaats van andere testen uit te voeren, op voorwaarde dat de fabrikant over een

systeem beschikt om de leveranciers te evalueren.

7.31 De goedkeuring van de leverancier dient een beoordeling te omvatten waarbij afdoende bewijs wordt geleverd (bijv. kwaliteitsgeschiedenis in het verleden) waaruit blijkt dat de fabrikant op consistente wijze materiaal kan leveren dat aan de specificaties voldoet. Er dienen volledige analyses op ten minste drie partijen te worden uitgevoerd voordat het aantal interne analyses mogen worden verminderd. Er dient echter op zijn minst met passende tussenpozen een volledige analyse te worden uitgevoerd en de resultaten dienen te worden vergeleken met die van de analysecertificaten. De betrouwbaarheid van de analysecertificaten dient regelmatig worden gecontroleerd.

7.32 Proces hulpmiddelen, gevaarlijke of zeer toxische grondstoffen, andere speciale materialen of materialen die naar een andere eenheid zijn overgebracht waarover het bedrijf de controle heeft, hoeven niet te worden getest als het analysecertificaat van de fabrikant is verkregen, waaruit blijkt dat deze grondstoffen aan de vastgestelde specificaties voldoen. Visueel onderzoek van containers, etiketten en registers van partijnummers dient te helpen bij het vaststellen van de identiteit van deze materialen. Het ontbreken van testen ter plaatse voor deze materialen dient te worden gemotiveerd en gedocumenteerd.

7.33 De monsters dienen representatief te zijn voor de partij materiaal waarvan zij zijn genomen. De bemonsteringsmethoden dienen het aantal te bemonsteren containers, het te bemonsteren deel van de container en de hoeveelheid materiaal die uit elke container dient worden genomen, te specificeren. Het aantal te bemonsteren containers en de monstergrootte dienen gebaseerd zijn op een bemonsteringsplan waarin rekening wordt gehouden met de criticiteit van het materiaal, de materiaalvariabiliteit, de kwaliteitsgeschiedenis van de leverancier en de voor analyse benodigde hoeveelheid.

7.34 De bemonstering dient plaats te vinden op welbepaalde plaatsen en volgens procedures die erop gericht zijn contaminatie van het bemonsterde materiaal en contaminatie van ander materiaal te voorkomen.

7.35 De containers waarvan de monsters worden genomen, dienen zorgvuldig te worden geopend en vervolgens weer worden gesloten. Zij dienen te worden gemarkeerd om aan te geven dat een monster is genomen.

7.4 Opslag

7.40 Materialen dienen zodanig te worden gehanteerd en opgeslagen dat beschadiging, contaminatie en kruiscontaminatie worden voorkomen.

7.41 Materiaal dat is opgeslagen in vaten bestaande uit vezels, zakken of dozen dient niet op de grond te worden bewaard en moet, indien van toepassing, op zodanige wijze worden opgeslagen dat reiniging- en controlewerkzaamheden ongehinderd kunnen worden uitgevoerd.

7.42 Materiaal dient te worden opgeslagen onder omstandigheden en gedurende een periode die niet nadelig zijn voor de kwaliteit. Er dient ook op te worden gelet dat de oudste voorraad als eerste wordt gebruikt.

7.43 Bepaalde materialen kunnen in geschikte containers buiten worden opgeslagen, op voorwaarde dat de identificatie-etiketten leesbaar blijven en de containers naar behoren worden schoongemaakt voordat ze worden geopend en gebruikt.

7.44 Afgekeurd materiaal dient te worden geïdentificeerd en gecontroleerd door een quarantainesysteem dat is ontworpen om te voorkomen dat het ongeoorloofd bij productie wordt gebruikt.

7.5 Her-evaluatie

7.50 Materialen dienen zo nodig opnieuw te worden geëvalueerd om hun geschiktheid voor gebruik te bepalen (bijv. na langdurige opslag of blootstelling aan hitte of vochtigheid).

8 Productie- en in-proces controles

8.1. Fabricatie activiteiten

8.10 Grondstoffen voor de productie van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen dienen te worden gewogen of gemeten onder de juiste omstandigheden zonder de geschiktheid voor gebruik te beïnvloeden. Weeg- en meetapparatuur dient voldoende nauwkeurig te zijn voor het beoogde gebruik.

8.11 Als een materiaal wordt verdeeld om later te worden gebruikt bij fabricatie activiteiten, dient de container waarin het materiaal wordt opgeslagen hiervoor geschikt te zijn en zo worden geïdentificeerd dat de volgende informatie beschikbaar is:

- naam van het materiaal en/of artikelcode;
- ontvangst- of controlenummer;
- gewicht of afmeting van het materiaal in de nieuwe container; en
- datum van her-evalueren of datum voor heranalyse, indien van toepassing.

8.12 Kritische weeg-, meet- of verdeelwerkzaamheden dienen te worden geobserveerd door een tweede operator of aan een gelijkwaardige controle te worden onderworpen. Alvorens te worden gebruikt, dient het productiepersoneel te controleren of het materiaal overeenstemt met de specificaties die worden vermeld in het partij verslag voor het beoogde tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel.

8.13 Andere kritische activiteiten dienen te worden geobserveerd door een tweede operator of aan een gelijkwaardige controle te worden onderworpen.

8.14 Actuele rendementen dienen te worden vergeleken met de verwachte rendementen tijdens bepaalde stappen van het productieproces. Er dienen verwachte rendementen met geschikte marges te worden vastgesteld op basis van eerdere laboratoriumgegevens, gegevens op piloot schaal of fabricatiegegevens. Afwijkingen in het rendement in verband met kritische stappen in het proces dienen te worden onderzocht om het effect of de potentiële impact ervan op de resulterende kwaliteit van de desbetreffende partijen te bepalen.

8.15 Elke afwijking dient te worden gedocumenteerd en uitgelegd. Elke kritische afwijking dient te worden onderzocht.

8.16 De productiestatus van belangrijk apparatuur dient te worden vermeld op de afzonderlijke delen van apparatuur of aan de hand van passende documentatie, computergestuurde controlesystemen of alternatieve middelen.

8.17 Materiaal dat dient te worden ge-reprocessed of herbewerkt, dient op passende wijze te worden gecontroleerd om ongeoorloofd gebruik te voorkomen.

8.2. Tijdslimieten

8.20 Indien in de instructies voor productie (zie 6.41) termijnen worden gespecificeerd, dienen deze in acht te worden genomen om de kwaliteit van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen te waarborgen. Afwijkingen dienen te worden gedocumenteerd en geëvalueerd. Tijdslimieten zijn bij productie tot een streefwaarde (bijv. pH-afstelling, hydrogenering, drogen tot een vooraf bepaalde specificatie) eventueel niet geschikt omdat met behulp van procesbemonstering en -testen worden bepaald hoe de reacties of verwerkingsstappen verlopen.

8.21 Tussenproducten die voor verdere productie worden gehouden, dienen onder geschikte omstandigheden te worden opgeslagen om hun geschiktheid voor gebruik te waarborgen.

8.3 In-proces bemonstering en controles

8.30 Er dienen schriftelijke procedures te worden vastgesteld om de voortgang te monitoren en de performantie te controleren van bewerkingsstappen die variabiliteit in de kwaliteitskenmerken van tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen veroorzaken. Er dienen in-proces controles en bijbehorende productiecriteriën te worden vastgelegd op basis van de tijdens de ontwikkelingsfase verkregen informatie of op basis van historische gegevens.

8.31 De aanvaardingscriteria en het type en de omvang van de testen kunnen afhankelijk zijn van de aard van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel die worden vervaardigd, van de reactie- of processtap die wordt uitgevoerd en van de mate waarin het proces tot kwaliteitsvariabiliteit van het product leidt. Minder stringente in-proces controles kunnen geschikt zijn voor vroege productiestappen, terwijl strengere controles geschikt kunnen zijn voor latere productiestappen (bijv. isolatie- en zuiveringsstappen).

8.32 Kritische in-proces controles (en kritische procesbewaking), met inbegrip van de controlepunten en -methoden, dienen schriftelijk te worden vastgelegd en door de kwaliteitseenheid/-eenheden worden goedgekeurd.

8.33 In-proces controles kunnen worden uitgevoerd door gekwalificeerd personeel van de productie-eenheid en het proces kan worden aangepast zonder voorafgaande goedkeuring van de kwaliteitseenheid/-eenheden als de aanpassingen worden uitgevoerd binnen van tevoren tijdslimieten die zijn goedgekeurd door de kwaliteitseenheid/-eenheden. Alle testen en resultaten dienen volledig te worden gedocumenteerd als onderdeel van het partij verslag.

8.34 In schriftelijke procedures dienen de bemonsteringsmethoden voor in-proces materialen, tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen worden beschreven. De bemonsteringsplannen en -procedures dienen gebaseerd te zijn op wetenschappelijk verantwoorde bemonsteringspraktijken.

8.35 De in-proces bemonstering dienen te geschieden volgens procedures die erop gericht zijn contaminatie van het bemonsterde materiaal en van andere tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen te voorkomen. Er dienen procedures te worden vastgesteld om de integriteit van de monsters na de verzameling te waarborgen.

8.36 Buiten de specificaties vallende onderzoeken (OOS – out of specification) zijn normaal gesproken niet nodig voor in-proces controles die worden uitgevoerd om het

proces te monitoren en/of aan te passen.

8.4 Mengen van partijen tussenproducten of actieve bestanddelen

8.40 In dit document wordt onder mengen het proces verstaan waarbij materialen met dezelfde specificatie worden gecombineerd met het oog op de productie van een homogeen tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel. Het in-proces mengen van delen van afzonderlijke partijen (bijv. het verzamelen van verschillende centrifugeladingen uit één enkele kristallisatiepartij) of het combineren van delen uit verschillende partijen voor verdere verwerking, wordt als een onderdeel van het productieproces beschouwd en niet als een menging.

8.41 Buiten de specificaties vallende partijen mogen niet met andere partijen worden gemengd om aan de specificaties te voldoen. Elke in het mengsel opgenomen partij dient volgens een vastgesteld proces te zijn gefabriceerd en dient vóór het mengen afzonderlijk te zijn getest en aan de toepasselijke specificaties blijken te voldoen.

8.42 Aanvaardbare mengbewerkingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- mengen van kleine partijen om de partijgrootte te vergroten;
- mengen van residuen (d.w.z. relatief kleine hoeveelheden geïsoleerd materiaal) uit partijen van hetzelfde tussenproduct of actieve farmaceutische bestanddeel om een enkele partij tot stand te brengen.

8.43 Mengprocessen dienen op adequate wijze te worden gecontroleerd en gedocumenteerd en de gemengde partij dient indien nodig worden getest om na te gaan of zij in overeenstemming is met de vastgestelde specificaties.

8.44 Aan de hand van het partij verslag van het mengproces dient tot aan de afzonderlijke partijen kunnen worden getraceerd waaruit het mengsel bestaat.

8.45 Wanneer de fysische kenmerken van de actieve farmaceutische bestanddelen kritisch zijn (bijv. actieve farmaceutische bestanddelen bestemd voor gebruik in vaste orale toedieningsvormen of suspensies), dienen mengwerkzaamheden te worden gevalideerd om de homogeniteit van de gecombineerde partij aan te tonen. Bij de validatie dienen kritische kenmerken (bijv. verdeling van de deeltjesgrootte, bulk- en tapdichtheid) die door het mengproces kunnen worden beïnvloed, worden getest.

8.46 Indien het mengen de houdbaarheid negatief kan beïnvloeden, dient de houdbaarheid van de uiteindelijke mengpartijen worden getest.

8.47 De vervaldatum of de datum voor heranalyse van de mengpartij dient te worden gebaseerd op de productiedatum van de oudste residuen of partij in het mengsel.

8.5 Controle op contaminatie

8.50 Residuen kunnen worden overgedragen naar opeenvolgende partijen van hetzelfde tussenproduct of actieve farmaceutische bestanddeel, indien er voldoende controle is. Voorbeelden hiervan zijn residuen die zich aan de wand van een micronisator hechten, restlagen van vochtige kristallen die na afvoer in een centrifugebak achterblijven, en onvolledige afvoer van vloeistoffen of kristallen uit een productieketel bij overdracht van het materiaal naar de volgende stap in het proces. Een dergelijke overdracht mag niet leiden tot een overdracht van afbraakproducten of microbiële besmetting die het vastgestelde onzuiverheidsprofiel van actieve farmaceutische bestanddelen negatief kan beïnvloeden.

8.51 De productiehandelingen dienen op zodanige wijze te worden uitgevoerd dat contaminatie van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen met andere materialen wordt voorkomen.

8.52 Bij de hantering van actieve farmaceutische bestanddelen na zuivering dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om contaminatie te voorkomen.

9 Verpakking en identificatie/etikettering van actieve farmaceutische bestanddelen en tussenproducten

9.1 Algemeen

9.10 Er dienen schriftelijke procedures te bestaan waarin de ontvangst, de identificatie, de quarantaine, de bemonstering, het onderzoek en/of de analyses en de vrijgave, alsmede de behandeling van verpakkings- en etiketteringsmateriaal worden beschreven.

9.11 Verpakkings- en etiketteringsmateriaal dient aan de vastgestelde specificaties te voldoen. Producten die niet aan deze specificaties voldoen, dienen te worden afgewezen om te voorkomen dat zij worden gebruikt bij activiteiten waarvoor zij ongeschikt zijn.

9.12 Voor elke inkomend lot etiketten en verpakkingsmateriaal dienen gegevens te worden bijgehouden waaruit de ontvangst, de controle of analyse blijkt, ongeacht of deze zijn aanvaard of afgewezen.

9.2 Verpakkingsmateriaal

9.20 De containers dienen adequate bescherming te bieden tegen afbraak of contaminatie van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel tijdens het vervoer en de aanbevolen opslag.

9.21 De containers dienen schoon te zijn en, indien de aard van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel dit aangeeft, gesanitiseerd om ervoor te zorgen dat zij geschikt zijn voor het beoogde gebruik. Deze containers mogen niet reactief, additief of absorberend zijn omdat de kwaliteit van het tussenproduct of het actief farmaceutische bestanddeel hierdoor buiten de gespecificeerde grenswaarden zou kunnen komen.

9.22 Indien containers opnieuw worden gebruikt, dienen zij volgens schriftelijk vastgelegde procedures te worden gereinigd en dienen alle voorgaande etiketten te worden verwijderd of onleesbaar worden gemaakt.

9.3 Uitgifte en controle van etiketten

9.30 De toegang tot de opslagplaatsen voor de etiketten dient te worden beperkt tot bevoegd personeel.

9.31 Er dienen procedures te worden gehanteerd om overeenstemming te bereiken tussen de hoeveelheden verstrekte, gebruikte en teruggezonden etiketten en om de geconstateerde verschillen tussen het aantal geëtiketteerde containers en het aantal verstrekte etiketten onder de loep te nemen. Dergelijke discrepanties dienen te worden onderzocht en het onderzoek dient door de kwaliteitseenheid/-eenheden te worden goedgekeurd.

9.32 Alle overtollige etiketten met partijnummers of andere partij gerelateerd

drukwerk dienen te worden vernietigd. Teruggezonden etiketten dienen zodanig te worden bewaard en opgeslagen dat verwisseling wordt voorkomen en de goederen naar behoren kunnen worden geïdentificeerd.

9.33 Achterhaalde en verouderde etiketten dienen te worden vernietigd.

9.34 De printers die worden gebruikt voor het afdrukken van etiketten voor verpakkingsactiviteiten dienen te worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat alle bedrukte materialen overeenstemmen met het drukwerk dat in het productie verslag van de partij is gespecificeerd.

9.35 De afgedrukte etiketten die voor een partij worden voorzien, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op hun identiteit en hun conformiteit met de specificaties in het productie verslag. De resultaten van dit onderzoek dienen te worden gedocumenteerd.

9.36 In het productie verslag van de partij dient een bedrukt etiket te worden opgenomen dat representatief is voor de gebruikte etiketten.

9.4 Verpakkings- en etiketteringsverrichtingen

9.40 Er dienen gedocumenteerde procedures te zijn om te waarborgen dat de juiste verpakkingsmaterialen en etiketten worden gebruikt.

9.41 Etiketteringsverrichtingen dienen zodanig te worden opgezet dat verwisseling wordt voorkomen. Er dient een fysieke of ruimtelijke scheiding te zijn van werkzaamheden waarbij andere tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen zijn betrokken.

9.42 Op de etiketten die op containers met tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen worden gebruikt, dienen de naam of identificatiecode, het partijnummer van het product en de opslagomstandigheden te worden vermeld, wanneer deze informatie kritisch is om de kwaliteit van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel te waarborgen.

9.43 Indien het de bedoeling is dat het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel buiten de controle van het systeem voor materiaalbeheer van de fabrikant wordt ondergebracht, dienen ook de naam en het adres van de fabrikant, de hoeveelheid inhoud, bijzondere vervoersvoorwaarden en eventuele bijzondere wettelijke voorschriften op het etiket te worden vermeld. Voor tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen met een vervaldatum dient de vervaldatum op het etiket en op het analysecertificaat te worden vermeld. Voor tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen met een datum voor hernieuwde controle dient de datum voor hernieuwde controle op het etiket en/of het analysecertificaat te worden vermeld.

9.44 Verpakkings- en etiketteringsverrichtingen dienen onmiddellijk vóór gebruik te worden geïnspecteerd om te garanderen dat alle materialen die niet nodig zijn voor de volgende verpakkingshandeling, zijn verwijderd. Dit onderzoek dient te worden gedocumenteerd in de partij productie verslag, het logboek van het lokaal of in een ander documentatiesysteem.

9.45 Verpakte en geëtiketteerde tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen dienen te worden onderzocht om ervoor te zorgen dat containers en verpakkingen in de partij van het juiste etiket zijn voorzien. Dit onderzoek dient deel uit te maken van de verpakkingsverrichting. De resultaten van deze onderzoeken

dienen te worden gedocumenteerd in de partij productie- of -controle dossiers.

9.46 Containers met tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen die buiten de controle van de fabrikant worden vervoerd, dienen zodanig te worden verzegeld dat, wanneer het zegel wordt verbroken of ontbreekt, de ontvanger wordt gewaarschuwd dat de inhoud kan zijn gewijzigd.

10 Opslag en distributie

10.1 Opslagprocedures

10.10 Er dienen voorzieningen beschikbaar te zijn voor de opslag van alle materialen onder de juiste bewaaromstandigheden (bijv. gecontroleerde temperatuur en vochtigheid indien nodig). Deze omstandigheden dienen te worden gedocumenteerd indien zij kritisch zijn voor het behoud van de eigenschappen van het materiaal.

10.11 Tenzij er een alternatief systeem is ter voorkoming van het onbedoelde of ongeoorloofde gebruik van in quarantaine geplaatst, afgewezen, teruggezonden of teruggeroepen materiaal, dienen afzonderlijke opslagruimten te worden toegewezen voor de tijdelijke opslag ervan totdat een besluit is genomen over het toekomstige gebruik.

10.2 Distributieprocedures

10.20 Actieve farmaceutische bestanddelen en tussenproducten mogen pas voor distributie aan derden worden vrijgegeven nadat zij door de kwaliteitseenheid/-eenheden zijn vrijgegeven. Actieve farmaceutische bestanddelen en tussenproducten kunnen onder quarantaine naar een andere eenheid onder toezicht van het bedrijf worden overgebracht, mits de kwaliteitseenheid/-eenheden daarvoor toestemming heeft/hebben gegeven en mits er passende controles en documentatie voorhanden zijn.

10.21 Actieve farmaceutische bestanddelen en tussenproducten dienen op zodanige wijze te worden vervoerd dat de kwaliteit ervan niet wordt aangetast.

10.22 Speciale vervoers- of opslagvoorwaarden voor een actief farmaceutisch bestanddeel of tussenproduct dienen op het etiket te worden vermeld.

10.23 De fabrikant dient ervoor te zorgen dat de opdrachtnemer (contractant) voor het vervoer van het actieve farmaceutische bestanddeel of het tussenproduct op de hoogte is van de juiste vervoers- en opslagvoorwaarden en hieraan gevolg geeft.

10.24 Er dient een systeem te zijn waarmee de distributie van elke partij tussenproducten en/of actieve farmaceutische bestanddelen eenvoudig kan worden vastgesteld, zodat deze kan worden teruggeroepen.

11 Laboratoriumcontroles

11.1 Algemene controles

11.10 De onafhankelijke kwaliteitseenheid/-eenheden dient(en) over adequate laboratoriumfaciliteiten te beschikken.

11.11 Er dienen gedocumenteerde procedures te zijn waarin de bemonstering, het analyseren, de goedkeuring of de afwijzing van materiaal en het documenteren en opslag van laboratoriumgegevens worden beschreven. De laboratorium verslagen dienen te worden bijgehouden overeenkomstig sectie 6.6.

11.12 Alle specificaties, bemonsteringsplannen en testprocedures dienen wetenschappelijk verantwoord en geschikt te zijn om te waarborgen dat grondstoffen, tussenproducten, actieve farmaceutische bestanddelen en etiketten en verpakkingsmateriaal aan de vastgestelde kwaliteits- en/of zuiverheidsnormen voldoen. De specificaties en analyses dienen in overeenstemming te zijn met de procedures die in het registratiedossier zijn opgenomen. Naast de specificaties in het registratiedossier kunnen er nog andere specificaties zijn. Specificaties, bemonsteringsschema's en testprocedures, met inbegrip van wijzigingen eraan, dienen te worden opgesteld door de aangewezen organisatorische eenheid en te worden herzien en goedgekeurd door de kwaliteitseenheid/-eenheden.

11.13 Voor actieve farmaceutische bestanddelen dienen passende specificaties te worden vastgesteld die in overeenstemming zijn met aanvaarde normen en met het productieproces. De specificaties dienen een controle van de onzuiverheden (bijv. organische onzuiverheden, anorganische onzuiverheden en residuele oplosmiddelen) te omvatten. Als het actieve farmaceutische bestanddeel een specificatie voor microbiologische zuiverheid heeft, dienen passende actielimieten voor het totale aantal micro-organismen en voor schadelijke organismen te worden vastgesteld en nageleefd. Indien het actieve farmaceutische bestanddeel een specificatie voor endotoxinen bevat, dienen passende actielimieten te worden vastgesteld en toegepast.

11.14 De laboratoriumcontroles dienen ten tijde van de uitvoering te worden opgevolgd en gedocumenteerd. Afwijkingen van de hierboven beschreven procedures dienen te worden gedocumenteerd en toegelicht.

11.15 Elk verkregen resultaat dat niet aan de specificatie voldoet, dient volgens een procedure te worden onderzocht en gedocumenteerd. In het kader van deze procedure dienen de gegevens te worden geanalyseerd, dient te worden beoordeeld of er sprake is van een ernstig probleem, dienen de taken voor correctieve maatregelen te worden toegewezen en dienen conclusies te worden getrokken. Elke herbemonstering die en/of elk opnieuw uitgevoerd onderzoek na verkregen resultaten dat niet aan de specificatie voldoen, dient volgens een gedocumenteerde procedure te worden uitgevoerd.

11.16 Reagentia en standaardoplossingen dienen volgens schriftelijke procedures te worden aangemaakt en geëtiketteerd. Voor analytische reagentia of standaardoplossingen dienen, naar gelang van het geval, uiterste gebruiksdata te worden aangehouden.

11.17 Er dienen primaire referentiestandaarden te worden bekomen waar nodig voor de fabricatie van actieve farmaceutische bestanddelen. De origine van elke primaire referentiestandaard dient te worden gedocumenteerd. De opslag en het gebruik van elke primaire referentiestandaard dienen overeenkomstig de aanbevelingen van de leverancier te worden gedocumenteerd. Primaire referentiestandaarden die van een officieel erkende origine zijn verkregen, worden normaliter zonder analyses gebruikt indien zij zijn opgeslagen onder omstandigheden die in overeenstemming zijn met de aanbevelingen van de leverancier.

11.18 Wanneer een primaire referentiestandaard niet beschikbaar is bij een officieel erkende instantie, dient een „interne primaire standaard” te worden vastgesteld. Er dienen passende analyses te worden uitgevoerd om de identiteit en zuiverheid van de primaire referentiestandaard in zijn geheel vast te stellen. Deze analyses dienen naar behoren te worden gedocumenteerd.

11.19 Secundaire referentiestandaarden dienen op passende wijze te worden

aangemaakt, geïdentificeerd, geanalyseerd, goedgekeurd en opgeslagen. De geschiktheid van elke partij van de secundaire referentiestandaarden dient vóór het eerste gebruik te worden bepaald door deze te vergelijken met een primaire referentiestandaard. Elke partij van de secundaire referentiestandaard dient periodiek opnieuw te worden gekwalificeerd overeenkomstig een schriftelijk protocol.

11.2 Testen van tussenproducten en actieve bestanddelen

11.20 Voor elke partij tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen dienen passende laboratorium analyses te worden uitgevoerd om de overeenstemming met de specificaties te bepalen.

11.21 Normaliter dient voor elk actief farmaceutisch bestanddeel een onzuiverheidsprofiel te worden opgesteld waarin de geïdentificeerde en niet-geïdentificeerde onzuiverheden worden beschreven die aanwezig zijn in een normale partij die geproduceerd is door middel van een specifiek gecontroleerd productieproces. Het onzuiverheidsprofiel moet de identiteit of een kwalitatieve analytische benaming (bijv. retentietijd), het bereik van elke waargenomen onzuiverheid en de indeling van elke geïdentificeerde onzuiverheid (bijv. anorganisch, organisch, ontbindend) omvatten. Het onzuiverheidsprofiel is gewoonlijk afhankelijk van het productieproces en de origine van het actieve farmaceutische bestanddeel. Onzuiverheidsprofielen zijn normaliter niet nodig voor actieve farmaceutische bestanddelen van plantaardige of dierlijke weefseloorsprong. Biotechnologische overwegingen komen aan de orde in richtsnoer „Q6B” van de ICH.

11.22 Het onzuiverheidsprofiel dient periodiek te worden vergeleken met het onzuiverheidsprofiel in het registratiedossier of met historische gegevens om veranderingen op te sporen in het actieve farmaceutische bestanddeel als gevolg van wijzigingen in de grondstoffen, operationele parameters van apparatuur of het productieproces.

11.23 Voor elke partij tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen waarvoor de microbiële kwaliteit is gespecificeerd, dienen passende microbiologische analyses te worden uitgevoerd.

11.3 Validatie van analytische procedures - zie sectie 12.

11.4 Analysecertificaten

11.40 Voor elke partij tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen dient op verzoek een authentiek analysecertificaat te worden afgegeven.

11.41 De volgende informatie dient op het analysecertificaat te worden vermeld: de naam van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel, met inbegrip van, in voorkomend geval, de kwaliteit ervan, het partijnummer en de datum van vrijgave. Voor tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen met een vervaldatum dient de vervaldatum op het etiket en op het analysecertificaat te worden vermeld. Voor tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen met een datum voor hernieuwde analyse (re-test) dient de datum voor hernieuwde analyse op het etiket en/of het analysecertificaat te worden vermeld.

11.42 Het certificaat dient een lijst te bevatten van elke test die is uitgevoerd in overeenstemming met de eisen van de klant of het compendium, met inbegrip van de acceptatiegrenzen, en de verkregen numerieke resultaten (indien de testresultaten

numeriek zijn).

11.43 De certificaten dienen te zijn gedateerd en ondertekend door bevoegd personeel van de kwaliteitseenheid/-eenheden en de naam, het adres en het telefoonnummer van de oorspronkelijke fabrikant dienen te worden vermeld. Wanneer de analyse door een herverpakker of een herverwerker is uitgevoerd, dienen de naam, het adres en het telefoonnummer van de herverpakker of de herverwerker en de naam van de oorspronkelijke fabrikant op het analysecertificaat te worden vermeld.

11.44 Indien nieuwe certificaten worden afgegeven door of namens herverpakkers/herbewerkers, agenten of makelaars, dienen op deze certificaten de naam, het adres en het telefoonnummer te worden vermeld van het laboratorium dat de analyse heeft uitgevoerd. Zij dienen ook een verwijzing te bevatten naar de naam en het adres van de oorspronkelijke fabrikant en naar het originele partijcertificaat, waarvan een kopie dient te worden bijgevoegd.

11.5 Monitoring van de stabiliteit van actieve bestanddelen

11.50 Er dient een gedocumenteerd, voortdurend testprogramma (on-going tests) te worden ontworpen om de stabiliteitskarakteristieken van actieve farmaceutische bestanddelen regelmatig te controleren en de resultaten dienen te worden gebruikt om de toegewezen bewaaromstandigheden en datum voor hertesten te bevestigen.

11.51 De bij de stabiliteitstesten gebruikte analyses dienen gevalideerd te zijn en de houdbaarheid dient te worden aangegeven.

11.52 Stabiliteitsstalen dienen te worden bewaard in containers die gebruikt worden voor API's die op de markt zijn gebracht. Wanneer het actieve farmaceutische bestanddeel bijvoorbeeld op de markt wordt gebracht in zakken in kartonnen vaten, kunnen stabiliteitsstalen in zakken van hetzelfde materiaal en in kleinere vaten met een vergelijkbare of identieke materiaalsamenstelling als de vaten die overeenkomen met in de handel gebruikelijke vaten worden verpakt.

11.53 Normaal gesproken dienen de eerste drie in de handel verkrijgbare productiepartijen in het stabiliteitsprogramma te worden geplaatst ter bevestiging van de datum voor hertesten of de vervaldatum. Wanneer echter uit gegevens van eerdere studies blijkt dat het actieve farmaceutische bestanddeel naar verwachting ten minste twee jaar houdbaar zal blijven, mogen minder dan drie partijen worden gebruikt.

11.54 Daarna dient ten minste één partij per jaar geproduceerde actieve farmaceutische bestanddelen (tenzij er dat jaar geen worden geproduceerd) aan het stabiliteitsprogramma worden toegevoegd en ten minste eenmaal per jaar worden getest om de houdbaarheid te bevestigen.

11.55 Voor actieve farmaceutische bestanddelen met een korte houdbaarheid dienen vaker tests worden uitgevoerd. Voor biotechnologische/biologische en andere actieve farmaceutische bestanddelen met een houdbaarheid van hoogstens één jaar dienen bijvoorbeeld stabiliteitsmonsters worden genomen die gedurende de eerste drie maanden maandelijks en daarna om de drie maanden dienen te worden getest. Als er gegevens beschikbaar zijn die bevestigen dat de houdbaarheid van het actieve farmaceutische bestanddeel niet in het gedrang komt, kan worden overwogen specifieke testintervallen te schrappen (bijv. tests die om de 9 maand moeten worden uitgevoerd).

11.56 In voorkomend geval dienen de opslagvoorwaarden voor houdbaarheid in overeenstemming zijn met de ICH-richtsnoeren inzake houdbaarheid.

11.6 Houdbaarheidsdatum en datum voor hertesten

11.60 Wanneer een tussenproduct bestemd is om buiten de controle van het systeem voor materiaalbeheer van de fabrikant te worden overgebracht en wanneer een vervaldatum of datum voor hertesten wordt toegekend, dient ondersteunende informatie over stabiliteit beschikbaar te zijn (bijv. gepubliceerde gegevens, testresultaten).

11.61 Een vervaldatum of datum voor hertesten dient gebaseerd te zijn op een evaluatie van gegevens afkomstig uit stabiliteitsonderzoeken. Het is gebruikelijk om een datum voor hertesten te gebruiken, niet een vervaldatum.

11.62 Een voorlopige vervaldatum of datum voor hertesten van actieve farmaceutische bestanddelen kunnen worden gebaseerd op pilootloten als

(1) de pilootloten gebruik maken van een fabricageproces en procedures dat tevens zal gebruikt worden bij productie van API op commerciële schaal; en

(2) als de kwaliteit van het actieve farmaceutische bestanddeel overeen komt met het op commerciële schaal te vervaardigen API.

11.63 Er dient een representatief monster te worden genomen voor het uitvoeren van een hertest.

11.7 Bewaar-/retentiestalen

11.70 Het verpakken en bewaren van bewaarstalen is bedoeld voor een eventuele toekomstige evaluatie van de kwaliteit van partijen met actieve farmaceutische bestanddelen en niet voor toekomstige stabiliteitstesten.

11.71 Passend geïdentificeerde bewaarstalen van elke partij met actieve farmaceutische bestanddelen dienen gedurende één jaar na de vervaldatum die door de fabrikant aan een lot werd toegewezen te worden bewaard, of gedurende drie jaar na de distributie van de partij, afhankelijk van welke periode het langst is. Voor actieve farmaceutische bestanddelen met data voor hertesten dienen soortgelijke bewaarstalen te worden bewaard tot drie jaar nadat de partij volledig door de fabrikant is gedistribueerd.

11.72 Het bewaarstaal dient te worden opgeslagen in hetzelfde verpakkingsmateriaal waarin het actieve farmaceutische bestand is opgeslagen of in een verpakkingsmateriaal dat gelijkwaardig is aan of meer bescherming biedt dan het in de handel gebrachte verpakkingsmateriaal. Er dienen voldoende hoeveelheden te worden bewaard voor de uitvoering van ten minste twee volledig analyses volgens het compendium of, wanneer er geen monografie van de farmacopee bestaat, twee volledige analyses volgens specificaties.

12 Validatie

12.1 Validatiebeleid

12.10 Het algemene beleid, de intenties en de aanpak van het bedrijf met betrekking tot validatie, met inbegrip van de validatie van productieprocessen, reinigingsprocedures, analysemethoden, in-proces controles, geautomatiseerde systemen en personen die verantwoordelijk zijn voor het ontwerp, de beoordeling, de goedkeuring en de documentatie van elke validatiefase, dienen te worden gedocumenteerd.

12.11 De kritische parameters/kenmerken dienen normaliter tijdens de ontwikkelingsfase of aan de hand van historische gegevens te worden bepaald, en de voor het reproduceerbare activiteiten benodigde marges dienen te worden vastgesteld. Dit dient het volgende te omvatten:

- Het definiëren van het actieve farmaceutische bestanddeel aan de hand van de kritische product kenmerken.
- Het identificeren van procesparameters die van invloed kunnen zijn op de kritische kwaliteitskenmerken van het actieve farmaceutische bestanddeel.
- Het bepalen van het bereik voor elke kritische procesparameter die naar verwachting bij routinematige vervaardiging en procescontrole zal worden gebruikt.

12.12 De validatie dient ten minste die operaties te bevatten die kritisch worden beschouwd inzake de kwaliteit en zuiverheid van het actieve farmaceutische bestanddeel.

12.2 Validatiedocumentatie

12.20 Er dient een schriftelijk validatieprotocol te worden opgesteld waarin wordt gespecificeerd hoe de validatie van een bepaald proces zal worden uitgevoerd. Het protocol dient te worden herzien en goedgekeurd door de kwaliteitseenheid/-eenheden en andere aangewezen eenheden.

12.21 In het validatieprotocol dienen kritische stappen in het proces en acceptatiecriteria worden gespecificeerd, evenals het uit te voeren type validatie (bijv. retrospectief, prospectief, gelijktijdig) en het aantal keren dat een proces wordt uitgevoerd.

12.22 Er dient een validatierapport te worden opgesteld waarin wordt verwezen naar het validatieprotocol en een samenvatting wordt gegeven van de verkregen resultaten, commentaar wordt gegeven op eventuele geconstateerde afwijkingen en waarin de nodige conclusies worden getrokken, met inbegrip van aanbevelingen voor wijzigingen om tekortkomingen te corrigeren.

12.23 Afwijkingen van het validatieprotocol dienen naar behoren te worden gemotiveerd.

12.3 Kwalificatie

12.30 Voordat met procesvalidatiehandelingen wordt begonnen, dient de passende kwalificatie van kritische apparatuur en bijhorende systemen zijn voltooid. Kwalificatie wordt meestal uitgevoerd door het uitvoeren van de volgende activiteiten, individueel of gecombineerd:

- Design kwalificatie (DQ): gedocumenteerde verificatie waaruit blijkt dat het voorgestelde ontwerp van de faciliteiten, uitrusting of systemen geschikt is voor het beoogde doel.
- Installatie kwalificatie (IQ): gedocumenteerde verificatie waaruit blijkt dat de uitrusting of systemen, zoals geïnstalleerd of gewijzigd, voldoet/voldoen aan het goedgekeurde ontwerp, de aanbevelingen van de fabrikant en/of de gebruikerseisen.
- Operationele kwalificatie (OQ): gedocumenteerde verificatie waaruit blijkt dat de uitrusting of systemen, zoals geïnstalleerd of gewijzigd, binnen het

- verwachte werkingsbereik presteert/presteren.
- Prestatie kwalificatie (PQ): gedocumenteerde verificatie waaruit blijkt dat de uitrusting en de aangesloten systemen, op elkaar aangesloten, effectief en reproduceerbaar kan/kunnen functioneren op basis van de goedgekeurde procesmethode en specificaties.

12.4 Benaderingen voor procesvalidatie

12.40 Procesvalidatie (PV) is het gedocumenteerde bewijs dat het proces, dat binnen vastgestelde parameters wordt uitgevoerd, effectief en reproduceerbaar kan worden uitgevoerd om een tussenproduct of actief farmaceutisch bestanddeel te produceren dat aan zijn vooraf bepaalde specificaties en kwaliteitskenmerken voldoet.

12.41 Er zijn drie validatiebenaderingen. De voorkeur gaat uit naar prospectieve validatie, maar er zijn uitzonderingen waar de andere benaderingen kunnen worden gebruikt. Deze benaderingen en de toepasbaarheid ervan worden hieronder opgesomd.

12.42 Prospectieve validatie dient normaliter te worden uitgevoerd voor alle processen inzake actieve farmaceutische bestanddelen zoals gedefinieerd in sectie 12.12. Prospectieve validatie van een proces inzake actieve farmaceutische bestanddelen dient te worden voltooid voordat het eindproduct dat met behulp van dat bestanddeel wordt vervaardigd, op de markt wordt gebracht.

12.43 Gelijktijdige validatie kan worden uitgevoerd wanneer gegevens van productieruns niet beschikbaar zijn omdat slechts een beperkt aantal partijen actieve farmaceutische bestanddelen is geproduceerd, omdat partijen actieve farmaceutische bestanddelen zelden worden geproduceerd of omdat partijen actieve farmaceutische bestanddelen worden geproduceerd via een gevalideerd proces dat is gewijzigd. Voorafgaand aan de voltooiing van de gelijktijdige validatie, kunnen partijen worden vrijgegeven en gebruikt in definitieve geneesmiddel die op de markt worden gebracht op basis van een grondige monitoring en het testen van de partijen actieve farmaceutische bestanddelen.

12.44 Een uitzondering kan worden gemaakt voor retrospectieve validatie voor erkende processen die zijn gebruikt zonder significante veranderingen in de kwaliteit van actieve farmaceutische stoffen als gevolg van veranderingen in grondstoffen, uitrusting, systemen, faciliteiten of het productieproces. Deze validatiemethode kan worden gebruikt wanneer:

- (1) er kritische kwaliteitskenmerken en kritische procesparameters zijn geïdentificeerd;
- (2) er passende in-proces acceptatiecriteria en -controles zijn vastgesteld;
- (3) er geen significante proces-/product problemen hebben plaatsgevonden die kunnen worden toegeschreven aan andere oorzaken dan operator fouten bedieningsfouten of apparatuursdefecten niet gerelateerd aan de geschiktheid van de uitrusting;
- (4) er voor de bestaande actieve farmaceutische bestanddelen onzuiverheidsprofielen zijn opgesteld.

12.45 De voor validatie achteraf geselecteerde partijen dienen representatief te zijn voor alle partijen die tijdens de beoordelingsperiode zijn geproduceerd, met inbegrip van partijen die niet aan de specificaties voldeden, en moeten voldoende in aantal zijn om de consistentie van het proces aan te tonen.

Bewaartalen kunnen worden geanalyseerd om gegevens te verkrijgen bij retrospectieve

validatie.

12.5 Programma voor procesvalidatie

12.50 Het aantal te valideren processen dient afhankelijk zijn van de complexiteit van het proces of de omvang van de proceswijziging die in overweging wordt genomen. Voor prospectieve en gelijktijdige validatie dienen drie opeenvolgende succesvolle productiepartijen als richtsnoer worden gebruikt, maar er kunnen zich situaties voordoen waarin aanvullende productieloten nodig zijn om de consistentie van de uitvoering van processen aan te tonen (bijv. complexe processen inzake actieve farmaceutische bestanddelen of processen inzake actieve farmaceutische bestanddelen met langere voltooiingstijden). Voor retrospectieve validatie dienen over het algemeen gegevens van tien tot dertig opeenvolgende partijen worden onderzocht om de consistentie van het proces te beoordelen, maar als het gerechtvaardigd is dan kunnen er minder partijen worden onderzocht.

12.51 Kritische procesparameters dienen tijdens procesvalidatie studies te worden gecontroleerd en gemonitord. Procesparameters die niet van invloed zijn op de kwaliteit, zoals variabelen die worden gecontroleerd om het energieverbruik of het gebruik van uitrusting tot een minimum te beperken, hoeven niet in de procesvalidatie te worden opgenomen.

12.52 Via procesvalidatie dient te worden bevestigd dat het onzuiverheidsprofiel voor elk actief farmaceutisch bestanddeel binnen de gespecificeerde grenzen ligt. Het onzuiverheidsprofiel dient vergelijkbaar te zijn met of beter zijn dan historische gegevens en, indien van toepassing, vergelijkbaar zijn met het profiel dat tijdens de procesontwikkeling is bepaald of voor partijen die voor belangrijke klinische en toxicologische onderzoeken worden gebruikt.

12.6 Periodieke herziening van gevalideerde systemen

12.60 Systemen en processen dienen periodiek te worden geëvalueerd om na te gaan of ze nog steeds op een gevalideerde wijze functioneren. Wanneer het systeem of proces niet ingrijpend is gewijzigd en een kwaliteitsbeoordeling bevestigt dat het systeem of proces consistent materiaal vervaardigt dat aan de specificaties voldoet, is normaliter geen hervalidatie niet nodig.

12.7 Reinigingsvalidatie

12.70 Normaliter dienen reinigingsprocedures gevalideerd te zijn. In het algemeen dient reinigingsvalidatie gericht te zijn op situaties of processtappen waar contaminatie of overdracht van materiaal het grootste risico voor de kwaliteit van actieve farmaceutische bestanddelen vormt. Bij vroege productiestappen kan het bijvoorbeeld onnodig zijn om procedures voor het reinigen van uitrusting te valideren waarbij residuen door latere zuiveringsstappen worden verwijderd.

12.71 De validatie van reinigingsprocedures dienen in overeenstemming te zijn met het normaal gebruik van apparatuur. Indien met dezelfde apparatuur verschillende actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten worden vervaardigd en deze apparatuur volgens hetzelfde proces wordt gereinigd, kan voor de reinigingsvalidatie een representatief tussenproduct of actief farmaceutisch bestanddeel worden geselecteerd. Deze selectie dient gebaseerd te zijn op oplosbaarheid en

moeilijkheidsgraad van de reiniging en berekening van residulimieten op basis van potentie, toxiciteit en houdbaarheid.

12.72 In het protocol voor reinigingsvalidatie dient een beschrijving te worden gegeven van de te reinigen apparatuur, de procedures, het materiaal, de aanvaardbare reinigingslimieten, de te monitoren en te controleren parameters en de analysemethoden. In het protocol dient ook te worden aangegeven welk type monsters dient te worden verkregen en hoe deze monsters dienen te worden verzameld en geëtiketteerd.

12.73 De bemonstering omvat in voorkomend geval swabstalen, spoelstalen of alternatieve methoden (bijv. directe extractie) om zowel onoplosbare als oplosbare residuen op te sporen. Met behulp van de gebruikte bemonsteringsmethoden dient het mogelijk te zijn om een kwantitatieve meting uit te voeren van de resterende residu's op de oppervlakken van het apparaat na reiniging. Swabstalen kunnen onpraktisch zijn wanneer product contact oppervlakken niet gemakkelijk bereikbaar zijn vanwege het design van het apparaat en/of beperkingen door het proces (bijv. de binnenkant van slangen, verbindingsbuizen, reactortanks met kleine poorten of voor het verwerken van toxisch materiaal, en kleine, complex apparatuur zoals micronisators en microfluidizers).

12.74 Er dienen gevalideerde analysemethoden te worden gebruikt die gevoelig zijn voor het opsporen van residuen of contaminanten. De detectielimiet voor elke analysemethode dient voldoende gevoelig te zijn om de vastgestelde aanvaardbare limiet van het residu of de contaminatie op te sporen. Het via deze methode te bereiken percentage recovery dient te worden vastgelegd. De limieten voor residuen dienen praktisch, haalbaar en controleerbaar te zijn en gebaseerd te zijn op het schadelijkste residu. De limieten kunnen worden vastgesteld op basis van de minimaal bekende farmacologische, toxicologische of fysiologische activiteit van het actieve farmaceutische bestanddeel of het meest schadelijke bestanddeel daarvan.

12.75 In onderzoeken naar reiniging/sanitatie van apparatuur dient aandacht te worden besteed aan microbiologische en endotoxinebesmetting voor die processen waarbij het totaal kiemgetal of endotoxinen in het actieve farmaceutische bestanddeel dient te worden verminderd, of voor andere processen waarbij een dergelijke besmetting tot bezorgdheid kan leiden (bijv. niet-steriele actieve farmaceutische bestanddelen die bij de vervaardiging van steriele producten worden gebruikt).

12.76 De reinigingsprocedures dienen na validatie met passende tussenpozen te worden gecontroleerd om ervoor te zorgen dat deze procedures doeltreffend zijn wanneer zij bij routineproductie worden gebruikt. Waar mogelijk kan door middel van analytische testen en visueel onderzoek worden gecontroleerd of apparatuur gereinigd is. Met visuele inspectie kan aanzienlijke contaminatie worden opgespoord die geconcentreerd is in kleine ruimten die door bemonstering en/of analyse niet ontdekt zouden kunnen worden.

12.8 Validatie van analysemethoden

12.80 De analysemethoden dienen te worden gevalideerd, tenzij de gebruikte methode in de relevante farmacopee of een andere erkende referentiestandaard is opgenomen. De geschiktheid van alle gebruikte analysemethoden dient echter onder de huidige gebruiksomstandigheden te worden geverifieerd en worden gedocumenteerd.

12.81 De methoden dienen te worden gevalideerd om rekening te houden met de

karakteristieken die zijn opgenomen in de ICH-richtsnoeren voor validatie van analysemethoden. De uitgebreidheid van analytische validatie dient in overeenstemming te zijn met het doel van de analyse en de productiestap bij fabricatie van het API.

12.82 Voordat met de validatie van analysemethoden wordt begonnen, dient te worden nagegaan of het analysetoestel op passende wijze kan worden gekwalificeerd.

12.83 Alle wijzigingen aan een gevalideerde analysemethode dienen te worden gedocumenteerd. In deze verslagen dient het volgende te worden vermeld: de reden voor de wijziging en bijhorende gegevens om na te gaan of de resultaten na de wijziging even nauwkeurig en betrouwbaar zijn als de vastgestelde methode.

13 Wijzigingscontrole

13.10 Er dient een formeel systeem voor wijzigingscontrole te worden opgezet om alle wijzigingen te evalueren die van invloed kunnen zijn op de productie en controle van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel.

13.11 Er dienen schriftelijke procedures te worden vastgelegd voor de identificatie, documentatie, adequate evaluatie en goedkeuring van wijzigingen van grondstoffen, specificaties, analysemethoden, faciliteiten, ondersteuningssystemen, apparatuur (met inbegrip van computer hardware), productiestappen, etiketterings- en verpakkingsmateriaal, en computersoftware.

13.12 Alle voorstellen voor wijzigingen die relevant zijn voor goede manieren van produceren dienen te worden opgesteld, herzien en goedgekeurd door de desbetreffende organisatorische eenheden en te worden herzien en goedgekeurd door de kwaliteitseenheid/-eenheden.

13.13 De mogelijke gevolgen van de voorgestelde wijziging voor de kwaliteit van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel dienen te worden geëvalueerd. Een classificatieprocedure kan helpen bij het bepalen van de aard van analyses, validatie en documentatie die nodig zijn om wijzigingen in een gevalideerd proces te rechtvaardigen. Veranderingen kunnen worden geclassificeerd (bijvoorbeeld als klein of groot) afhankelijk van de aard en omvang van de wijzigingen en de gevolgen die deze wijzigingen voor het proces kunnen hebben. In een wetenschappelijk onderzoek dient te worden bepaald welke aanvullende analyses en validaties geschikt zijn om een wijziging in een gevalideerd proces te rechtvaardigen.

13.14 Bij de uitvoering van goedgekeurde wijzigingen dienen maatregelen te worden genomen om ervoor te zorgen dat alle documenten waarop de wijzigingen betrekking hebben, worden herzien.

13.15 Na de invoering van de wijziging dienen de eerste partijen die in het kader van de wijziging zijn geproduceerd of getest, worden geëvalueerd.

13.16 De mogelijkheid dat kritische wijzigingen van invloed kunnen zijn op de vastgestelde datum voor heranalyse of houdbaarheidsdatum dient te worden geëvalueerd. Indien nodig kunnen monsters van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel die door het gewijzigde proces worden geproduceerd, op een versneld stabiliteitsstudie worden geplaatst en/of aan het stabiliteitsstudie worden toegevoegd.

13.17 De fabrikanten dienen in kennis te worden gesteld van wijzigingen in de bestaande fabricatie en procedures die van invloed kunnen zijn op de kwaliteit van het

actieve farmaceutische bestanddeel.

14 Afkeuring en hergebruik van materialen

14.1 Afkeuring

14.10 Tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen die niet aan de vastgestelde specificaties voldoen, dienen als zodanig te worden geïdentificeerd en in quarantaine worden geplaatst. Deze tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen kunnen worden herbewerkt of reprocessed zoals hieronder beschreven. De definitieve verwijdering van afgekeurde materialen dient te worden gedocumenteerd.

14.2 herbewerking of reprocessing

Over het algemeen wordt het aanvaardbaar geacht om een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel, met inbegrip van een product dat niet aan normen of specificaties voldoet, opnieuw in het proces te brengen en te herbewerken door herhaling van een kristallisatiestap of andere geschikte chemische of fysische productiestappen (bijv. destillatie, filtratie, chromatografie, malen) die deel uitmaken van het vastgestelde productieproces. Indien een dergelijke herbewerking of reprocessing echter bij productie van de meeste partijen wordt toegepast, dient deze als onderdeel van het standaard productieproces te worden opgenomen.

14.20 Voortzetting van een processtap nadat uit een in-proces controle test is gebleken dat de stap onvolledig is, wordt beschouwd als onderdeel van het normale proces. Dit wordt niet als herbewerking of reprocessing beschouwd.

Het terug in een proces brengen van materiaal dat niet heeft gereageerd en het herhalen van een chemische reactie wordt als opwerking beschouwd, tenzij het deel uitmaakt van het vastgestelde proces. Dergelijke opwerking dient te worden voorafgegaan door een zorgvuldige evaluatie om ervoor te zorgen dat de kwaliteit van het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel niet nadelig wordt beïnvloed door de mogelijke vorming van bijproducten en te sterk reagerende materialen.

14.3 Herwerking (Reworking)

14.30 Voordat een beslissing wordt genomen om partijen te herwerken die niet voldoen aan de vastgestelde normen of specificaties, dient een onderzoek te worden uitgevoerd naar de reden van de non-conformiteit.

14.31 Partijen die zijn herwerkt, dienen te worden onderworpen aan een passende evaluatie, analyses, stabiliteitsstudies, indien dit gerechtvaardigd is, en te worden gedocumenteerd om aan te tonen dat het herwerkte product van gelijke kwaliteit is als het product dat via het oorspronkelijke proces is geproduceerd. Gelijktijdige validatie is vaak de geschikte validatieaanpak voor herwerkingsprocedures. Dit maakt het mogelijk om in een protocol de herwerkingsprocedure, de manier waarop deze zal worden uitgevoerd en de verwachte resultaten te definiëren. Als er slechts één partij hoeft te worden herwerkt, kan een verslag worden geschreven en kan de partij worden vrijgegeven zodra deze aanvaardbaar is bevonden.

14.32 De procedures dienen voorzien te zijn om een vergelijking te maken van het onzuiverheidsprofiel van elke herwerkte partij met partijen gefabriceerd volgens het

normale proces. Wanneer de gebruikelijke analysemethoden niet geschikt zijn om de herwerkte partij te karakteriseren, dienen aanvullende methoden te worden gebruikt.

14.4 Recuperatie/terugwinning van materiaal en oplosmiddelen

14.40 Recuperatie (bijv. uit restanten of -filtraten) van reactanten, tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen is aanvaardbaar als er voor de recuperatie goedgekeurde procedures bestaan en het teruggewonnen materiaal voldoet aan specificaties die geschikt zijn voor het beoogde gebruik ervan.

14.41 Oplosmiddelen kunnen teruggewonnen worden en in hetzelfde of in een andere proces worden gebruikt, op voorwaarde dat de terugwinningsprocedures worden gecontroleerd en gemonitord om ervoor te zorgen dat de oplosmiddelen aan de juiste standaarden voldoen alvorens opnieuw te worden gebruikt of te worden vermengd met ander goedgekeurd materiaal.

14.42 Nieuwe en teruggewonnen oplosmiddelen en reagentia dienen te worden gecombineerd, indien adequate analyses hebben uitgewezen dat zij geschikt zijn voor alle productieprocessen waarin zij kunnen worden gebruikt.

14.43 Het gebruik van teruggewonnen oplosmiddelen en ander teruggewonnen materiaal dient naar behoren te worden gedocumenteerd.

14.5 Terugzendingen

14.50 Teruggezonden tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen dienen als zodanig te worden geïdentificeerd en in quarantaine worden geplaatst.

14.51 Indien de omstandigheden waaronder teruggezonden tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen zijn opgeslagen of verzonden vóór of tijdens de terugzending ervan of de staat waarin de containers zich bevinden, twijfel doen rijzen over de kwaliteit ervan, dienen de teruggezonden tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen worden herbewerkt, ge-reprocessed of vernietigd, naar gelang het geval.

14.52 Van teruggezonden tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen dient een verslag te worden bijgehouden. Voor elke terugzending dient de documentatie het volgende te bevatten:

- naam en adres van de geadresseerde;
- tussenproduct of actief farmaceutisch bestanddeel, partijnummer en teruggezonden hoeveelheid;
- reden van terugzending;
- gebruik of verwijdering van het teruggezonden tussenproduct of actieve farmaceutische bestanddeel.

15 Klachten en terugroepacties

15.10 Alle kwaliteitsgerelateerde klachten, mondeling of schriftelijk ontvangen, dienen schriftelijk te worden vastgelegd en onderzocht.

15.11 Verslagen van klachten dienen het volgende te bevatten:

- naam en adres van de indiener van de klacht;

- naam (en, in voorkomend geval, titel) en telefoonnummer van de persoon die de klacht indient;
- aard van de klacht (met vermelding van de naam en het partijnummer van het actieve farmaceutische bestanddeel);
- datum van ontvangst van de klacht;
- in eerste instantie ondernomen actie (met vermelding van de datum en de identiteit van de persoon die de actie onderneemt);
- eventueel genomen follow-up actie;
- het antwoord dat wordt gegeven aan de partij die de klacht heeft ingediend (met inbegrip van de datum waarop het antwoord is verzonden); en
- eindbeslissing over een partij of lot met tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen.

15.12 Verslagen met klachten dienen te worden bijgehouden om trends, product-gerelateerde klachten en de ernst van de klachten ervan te kunnen evalueren met het oog op het, indien nodig, het onmiddellijk nemen van bijkomende correctieve maatregelen.

15.13 Er dient een schriftelijke procedure te bestaan waarin is vastgelegd onder welke omstandigheden een terugroeping van een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel dient te worden overwogen.

15.14 In de terugroepingsprocedure dient te worden aangegeven wie betrokken dient te zijn bij de evaluatie van de klacht, hoe een terugroeping geïnitieerd dient te worden, wie over de terugroeping geïnformeerd dient te worden en hoe het teruggeroepen materiaal behandeld dient te worden.

15.15 In het geval van een ernstige of mogelijk levensbedreigende situatie, dienen lokale, nationale en/of internationale autoriteiten te worden geïnformeerd en om hun advies te worden gevraagd.

16 Contractfabrikanten (met inbegrip van laboratoria)

16.10 Alle contractfabrikanten (met inbegrip van laboratoria) dienen de in deze richtsnoer gedefinieerde voorschriften inzake goede manieren van produceren na te leven. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan preventie van kruiscontaminatie en de handhaving van de traceerbaarheid.

16.11 De contractfabrikanten (met inbegrip van de laboratoria) dienen door de opdrachtgever te worden geëvalueerd om ervoor te zorgen dat de specifieke activiteiten op de contractlocaties aan de voorschriften inzake goede manieren van produceren voldoen.

16.12 Er dient een schriftelijk en goedgekeurd contract of formele overeenkomst te zijn tussen de opdrachtgever en de opdrachtnemer waarin de verantwoordelijkheden inzake goede manieren van produceren, met inbegrip van de kwaliteitsmaatregelen, van elke partij in detail zijn vastgelegd.

16.13 Het contract dient de opdrachtgever in staat te stellen de faciliteiten van de opdrachtnemer te controleren op de naleving van de goede manieren van produceren.

16.14 Indien onderaanbesteding is toegestaan, mag de opdrachtnemer de uit hoofde van het contract aan hem toevertrouwde activiteiten niet aan een derde overdragen zonder voorafgaande beoordeling en goedkeuring van de opdrachtnemer.

16.15 De productie- en laboratorium verslagen dienen te worden bewaard op de plaats waar de activiteit plaatsvindt en dienen gemakkelijk beschikbaar te zijn.

16.16 Wijzigingen in het proces, apparatuur, analysemethoden, specificaties of andere contractuele vereisten mogen alleen worden aangebracht als de opdrachtgever op de hoogte is en de wijzigingen goedkeurt.

17 Agenten, makelaars, handelaars, distributeurs, herverpakkers en heretiketteerders

17.1 Toepasselijkheid

17.10 Deze sectie is van toepassing op elke andere partij dan de oorspronkelijke fabrikant die een actief farmaceutisch bestanddeel of tussenproduct verhandelt en/of in bezit neemt, herverpakt, heretiketteert, manipuleert, distribueert of opslaat.

17.11 Alle agenten, makelaars, handelaars, distributeurs, herverpakkers en heretiketteerders dienen te voldoen aan de goede manieren van produceren zoals gedefinieerd in deze richtsnoer.

17.2 Traceerbaarheid van gedistribueerde actieve bestanddelen en tussenproducten

17.20 Agenten, makelaars, handelaars, distributeurs, herverpakkers of heretiketteerders dienen de volledige traceerbaarheid van de door hen gedistribueerde actieve farmaceutische bestanddelen en tussenproducten te waarborgen. De documenten die dienen te worden bewaard en beschikbaar dienen te zijn, omvatten het volgende:

- identiteit van de oorspronkelijke fabrikant;
- adres van de oorspronkelijke fabrikant;
- aankooporders;
- lijsten met materialen (vervoersdocumenten);
- ontvangstdocumenten;
- naam of benaming van het actieve farmaceutische bestanddeel of het tussenproduct
- partijnummer van de fabrikant;
- vervoers- en distributie verslagen;
- alle authentieke analysecertificaten, met inbegrip van die van de oorspronkelijke fabrikant.
- hertest en houdbaarheidsdatum

17.3 Kwaliteitsbeheer

17.30 Agenten, makelaars, handelaars, distributeurs, herverpakkers of heretiketteerders dienen een doeltreffend systeem voor kwaliteitsbeheer op te zetten, documenteren en implementeren, zoals gespecificeerd in sectie 2.

17.4 Herverpakken, heretiketteren en bewaren van actieve bestanddelen en tussenproducten

17.40 Actieve farmaceutische bestanddelen en tussenproducten dienen volgens de voorschriften in deze richtsnoer opnieuw te worden verpakt, van een nieuwe etiket

worden voorzien en worden voorzien van passende controles inzake goede manieren van produceren ter voorkoming van verwisselingen en verlies van actieve farmaceutische bestanddelen of van de identiteit of zuiverheid van tussenproducten.

17.41 Om contaminatie en kruiscontaminatie te voorkomen, dient de herverpakking plaats te vinden onder geschikte milieuomstandigheden.

17.5 Houdbaarheid

17.50 Er dienen stabiliteitsstudies te worden uitgevoerd ter rechtvaardiging van de toegewezen data voor houdbaarheid of hertesten indien het actieve farmaceutische bestanddeel of het tussenproduct wordt herverpakt in een ander containertype dan het type dat door de fabrikant van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten wordt gebruikt.

17.6 Overdracht van informatie

17.60 Agenten, makelaars, distributeurs, herverpakkers of heretiketteerders dienen alle kwaliteits- of regelgevingsinformatie die zij van een fabrikant van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten ontvangen aan de klant door te geven, en de klant aan de fabrikant van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten.

17.61 De agent, makelaar, handelaar, distributeur, herverpakker of heretiketteerder die het actieve farmaceutische bestanddeel of tussenproduct aan de klant levert, dient de naam van de oorspronkelijke fabrikant van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten en het/de nummer(s) van de geleverde partij door te geven.

17.62 De agent dient de identiteit van de oorspronkelijke fabrikant van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten op verzoek ook aan de regelgevende instanties mee te delen. De oorspronkelijke fabrikant kan rechtstreeks of via zijn gemachtigde agenten bij de regelgevende instantie reageren, afhankelijk van de juridische relatie tussen de overheden en de oorspronkelijke fabrikant van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten. (In deze context verwijst „gemachtigd” naar door de fabrikant gemachtigd.)

17.63 De specifieke richtsnoer voor analysecertificaten in sectie 11.4 dient te worden gevolgd.

17.7 Behandeling van klachten en terugroepacties

17.70 Agenten, makelaars, handelaars, distributeurs, herverpakkers of heretiketteerders dienen voor alle klachten en terugroepingen waarvan zij kennis hebben gekregen, een verslag bij te houden van klachten en terugroepingen, zoals beschreven in sectie 15.

17.71 Als de situatie het rechtvaardigt, dienen de agenten, makelaars, handelaars, distributeurs, herverpakkers of heretiketteerders de klacht bij de oorspronkelijke fabrikant van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten opnieuw te bekijken om vast te stellen of verdere actie dient te worden ondernomen, hetzij bij andere klanten die deze actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten hebben ontvangen, hetzij bij de regelgevende instantie, hetzij bij beide. Het onderzoek naar de oorzaak van de klacht of terugroeping dient door de juiste partij te worden

uitgevoerd en gedocumenteerd.

17.72 Wanneer een klacht wordt doorverwezen naar de oorspronkelijke fabrikant van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten, dient het door de agenten, makelaars, handelaars, distributeurs, herverpakkers of heretiketteerders bijgehouden verslag alle antwoorden te bevatten die zij van de oorspronkelijke fabrikant van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten hebben ontvangen (met inbegrip van de datum en de verstrekte informatie).

17.8 Behandeling van terugzendingen

17.80 Terugzendingen dienen te worden afgehandeld zoals voorgeschreven in sectie 14.52. De agenten, makelaars, handelaars, distributeurs, herverpakkers of heretiketteerders dienen de teruggezonden actieve farmaceutische bestanddelen en tussenproducten te documenteren.

18 Specifiek richtsnoer voor actieve bestanddelen die zijn gefabriceerd door middel van celcultuur/fermentatie

18.1 Algemeen

18.10 Sectie 18 heeft betrekking op specifieke controles voor actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten die met behulp van natuurlijke of recombinante organismen door middel van celcultuur of fermentatie zijn vervaardigd en die in de vorige secties niet voldoende aan bod zijn gekomen. Het is niet de bedoeling dat het een opzichzelfstaand sectie wordt. In het algemeen zijn de principes inzake goede manieren van produceren uit de andere secties van dit document van toepassing. Merk op dat de fermentatieprincipes voor „klassieke” processen voor de fabricatie van kleine moleculen en voor processen waarbij recombinante en niet-recombinante organismen worden gebruikt voor de vervaardiging van eiwitten en/of polypeptiden dezelfde zijn, hoewel de mate van controle zal verschillen. Waar mogelijk worden deze verschillen in deze sectie behandeld. Over het algemeen is de mate van controle voor biotechnologische processen die worden gebruikt om eiwitten en polypeptiden te vervaardigen groter dan voor klassieke fermentatieprocessen.

18.11 De term „biotechnologisch proces” (biotech) verwijst naar het gebruik van cellen of organismen die zijn gegenereerd of gemodificeerd met behulp van de recombinant-DNA-, hybridoma- of een andere technologie om actieve farmaceutische bestanddelen te vervaardigen. De door biotechnologische processen gefabriceerde actieve farmaceutische bestanddelen bestaan gewoonlijk uit stoffen met een hoog molecuulgewicht, zoals eiwitten en polypeptiden, waarvoor in deze sectie specifieke richtsnoeren worden gegeven. Bepaalde actieve farmaceutische bestanddelen met een laag molecuulgewicht, zoals antibiotica, aminozuren, vitaminen en koolhydraten, kunnen ook worden gefabriceerd met behulp van de recombinant-DNA-technologie. Het controleniveau voor deze typen actieve farmaceutische bestanddelen is vergelijkbaar met dat voor klassieke fermentatie.

18.12 De term „klassieke fermentatie” verwijst naar processen die voor de fabricatie van actieve farmaceutische bestanddelen gebruik maken van micro-organismen die in de natuur aanwezig zijn en/of die met behulp van conventionele methoden (bijv. bestraling of chemische mutagenese) zijn gemodificeerd. Actieve farmaceutische bestanddelen die door „klassieke fermentatie” worden vervaardigd, zijn gewoonlijk producten met een laag molecuulgewicht zoals antibiotica, aminozuren, vitaminen en koolhydraten.

18.13 De fabricatie van actieve farmaceutische bestanddelen of tussenproducten uit celcultuur of fermentatie omvat biologische processen zoals de celcultuur of de extractie en zuivering van materiaal uit levende organismen. Merk op dat het productieproces nog andere stappen kan omvatten, zoals fysisch-chemische modificatie. De gebruikte grondstoffen (media, buffercomponenten) kunnen het potentieel bieden voor de groei van microbiologische contaminanten. Afhankelijk van de bron, de bereidingswijze en het beoogde gebruik van het actieve farmaceutische product of het tussenproduct kan het nodig zijn de bioburden, de virale besmetting en/of de endotoxinen onder controle te houden tijdens de vervaardiging en het proces in de juiste stadia te bewaken.

18.14 In alle productiefasen dienen passende controles te worden ingesteld om de kwaliteit van het tussenproduct en/of het actieve farmaceutische bestanddeel te waarborgen. Deze richtsnoer begint bij de celcultuur-/fermentatiestap. De voorafgaande stappen (bijv. creatie van een celbank) dienen met geschikte procescontroles te worden uitgevoerd. Deze richtsnoer behandelt celcultuur/fermentatie vanaf het moment dat een ampul van de celbank wordt opgehaald om bij de fabricage te worden gebruikt.

18.15 Om het risico van contaminatie tot een minimum te beperken, dienen passende apparatuur en omgevingscontroles te worden uitgevoerd. De aanvaardingscriteria voor de kwaliteit van de omgeving en de frequentie van monitoring dienen afhankelijk te zijn van de productiefase en de productieomstandigheden (open, gesloten of gedeeltelijk gesloten systemen).

18.16 In het algemeen dient bij procescontroles rekening te worden gehouden met:

- onderhoud van de Werkcelbank (WCB) (indien van toepassing);
- correcte inoculatie en groei van de cultuur;
- controle van de kritische operationele parameters tijdens de fermentatie/celcultuur;
- monitoring van de celgroei, viabiliteit (voor de meeste celcultuurprocessen) en productiviteit, indien van toepassing;
- oogst- en zuiveringsprocedures die cellen, celresten en bepaalde bestanddelen van media verwijderen en tegelijkertijd het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel beschermen tegen contaminatie (vooral van microbiologische aard) en kwaliteitsverlies;
- monitoring van bioburden en, indien nodig, het endotoxinegehalte tijdens bepaalde stadia van vervaardiging; en
- bezorgdheden over virale veiligheid zoals beschreven in richtsnoer „Q5A” van de ICH *Kwaliteit van biotechnologische producten: Evaluatie van de virale veiligheid van biotechnologische producten afgeleid van cellijnen van menselijke of dierlijke oorsprong*.

18.17 Zo nodig dient de verwijdering van bepaalde bestanddelen van media, gastheerceleiwitten, andere proces-gerelateerde onzuiverheden, product-gerelateerde onzuiverheden en contaminanten te worden aangetoond.

18.2 Onderhouden van celbanken en documenteren

18.20 De toegang tot celbanken dient te worden beperkt tot bevoegd personeel.

18.21 Celbanken dienen te worden bewaard onder opslagomstandigheden die zo zijn ontworpen dat zij levensvatbaar blijven en dat contaminatie wordt voorkomen.

18.22 De gegevens over het gebruik van vials van celbanken en de opslagomstandigheden dienen te worden bewaard.

18.23 In voorkomend geval dienen celbanken periodiek te worden gecontroleerd om de geschiktheid voor gebruik te bepalen.

18.24 Voor een meer volledige beschrijving van celbanken, zie de ICH „Q5D“-richtsnoer over de *Kwaliteit van biotechnologische producten: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products* .

18.3 Celcultuur/fermentatie

18.30 Waar aseptische toevoeging van celsubstraten, media, buffers en gassen nodig is, dienen waar mogelijk gesloten of gedeeltelijk gesloten systemen te worden gebruikt. Indien de inoculatie van het eerste vat of de daaropvolgende overbrengingen of toevoegingen (media, buffers) in open vaten plaatsvindt, dienen controles te worden uitgevoerd en procedures aanwezig te zijn om het risico van contaminatie tot een minimum te beperken.

18.31 Wanneer de kwaliteit van het actieve farmaceutische bestanddeel negatief kan worden beïnvloed door microbiële besmetting, dienen manipulaties met open vaten te worden uitgevoerd in een microbiologisch veiligheidsstation (biosafety cabinet) of een vergelijkbare gecontroleerde omgeving.

18.32 Het personeel dient de juiste kledij te dragen en speciale voorzorgsmaatregelen te nemen bij het behandelen van culturen.

18.33 Kritische operationele parameters (bijvoorbeeld temperatuur, pH, roersnelheid, toevoeging van gassen, druk) dienen te worden gemonitord om consistentie met het vastgestelde proces te waarborgen. Ook celgroei, viabiliteit (voor de meeste celcultuurprocessen) en, waar nodig, productiviteit dienen te worden gemonitord. Kritische parameters zullen van proces tot proces variëren en voor klassieke fermentatie hoeven bepaalde parameters (bijvoorbeeld viabiliteit van de cellen) mogelijk niet gemonitord te worden.

18.34 Apparatuur voor celcultuur dient na gebruik te worden gereinigd en gesteriliseerd. De fermentatie-apparatuur dient zo nodig te worden gereinigd, gesanitiseerd of gesteriliseerd.

18.35 Om de kwaliteit van het actieve farmaceutische bestanddeel te beschermen, dienen cultuurmedia vóór gebruik te worden gesteriliseerd.

18.36 Er dienen passende procedures te zijn om contaminatie vast te stellen en te bepalen welke maatregelen er dienen te worden getroffen. Dit moet procedures omvatten voor het bepalen van de gevolgen van contaminatie voor het product en voor het decontamineren van apparatuur en het opnieuw in gebruik stellen van apparatuur voor productie van volgende partijen. Vreemde organismen die tijdens fermentatieprocessen worden waargenomen, dienen op passende wijze te worden geïdentificeerd en zo nodig dienen de gevolgen van hun aanwezigheid voor de kwaliteit van het product beoordeeld te worden. Bij het uit gebruik stellen van het geproduceerde materiaal dient rekening te worden gehouden met de resultaten van dergelijke evaluaties.

18.37 Verslagen van contaminaties dienen te worden bijgehouden.

18.38 Gemeenschappelijk gebruikte (multi-product) apparatuur kan bijkomende analyses verrechtvaardigen na reinigingsactiviteiten tussen productcampagnes, indien van toepassing, om het risico van contaminatie tot een minimum te beperken.

18.4 Oogst, isolatie en zuivering

18.40 Oogststappen, hetzij om cellen of cellulaire bestanddelen te verwijderen, hetzij om cellulaire bestanddelen na de destructie te verzamelen, dienen te worden uitgevoerd in apparatuur en ruimten die zijn ontworpen om het risico van contaminatie tot een minimum te beperken.

18.41 Oogst- en zuiveringsprocedures die het producerende organisme, afval van cellen en bestanddelen van media verwijderen of inactiveren (en tegelijk afbraak, contaminatie en kwaliteitsverlies tot een minimum beperken), dienen toereikend te zijn om ervoor te zorgen dat het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel met constante kwaliteit worden teruggewonnen.

18.42 Alle apparatuur dient na gebruik goed te worden schoongemaakt en, indien van toepassing, ontsmet. Meerdere opeenvolgende partijen zonder reiniging kunnen worden gebruikt als dit geen gevaar oplevert voor het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel.

18.43 Indien open systemen worden gebruikt, dient de zuivering plaats te vinden onder omgevingscondities die geschikt zijn voor het behoud van de productkwaliteit.

18.44 Bijkomende controles, zoals het gebruik van dedicated chromatografieharsen of bijkomende analyses, kunnen passend zijn als apparatuur voor meerdere producten dient te worden gebruikt.

18.5 Virale verwijderings-/inactiveringsstappen

18.50 Voor meer specifieke informatie zie richtsnoer „Q5A” van de ICH *Kwaliteit van biotechnologische producten: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin*.

18.51 Virale verwijderings-/inactiveringsstappen zijn voor sommige processen kritische productiestappen en dienen binnen de gevalideerde parameters te worden uitgevoerd.

18.52 Er dienen passende voorzorgsmaatregelen te worden getroffen ter voorkoming van potentiële virale besmetting van pre-virale naar postvirale verwijderings-/inactiveringsstappen. Daarom dienen open processen in ruimten te worden uitgevoerd die gescheiden zijn van andere productieactiviteiten en die over afzonderlijke luchtbehandelingsunits beschikken.

18.53 Hetzelfde apparatuur wordt normaal niet gebruikt voor verschillende zuiveringsstappen. Als echter dezelfde uitrusting dient te worden gebruikt, dient deze naar behoren worden gereinigd en gesanitiseerd alvorens opnieuw te worden gebruikt. Er dienen passende voorzorgsmaatregelen te worden genomen om overdracht van virussen (bijv. via apparatuur of omgevingsfactoren) van eerdere stappen te voorkomen.

19 Actieve bestanddelen voor gebruik in klinische proeven

19.1 Algemeen

19.10 Niet alle controles in de vorige secties van deze richtsnoer zijn geschikt voor de fabricatie van een nieuw actief farmaceutisch bestanddeel voor gebruik bij onderzoek tijdens de ontwikkeling ervan. Sectie 19 geeft specifieke richtsnoeren voor deze situatie.

19.11 De controles die worden gebruikt bij fabricatie van actieve farmaceutische bestanddelen voor gebruik bij klinische studies dienen in overeenstemming te zijn met het ontwikkelingsstadium van het geneesmiddel waarin het actieve farmaceutische bestanddeel is verwerkt. De proces- en testprocedures dienen flexibel te zijn om in te kunnen spelen op veranderingen naarmate de kennis van het proces toeneemt en de klinische testen van een geneesmiddel van de preklinische naar de klinische fasen overgaan. Zodra de ontwikkeling van het geneesmiddel het stadium heeft bereikt waarin het actieve farmaceutische bestanddeel wordt geproduceerd voor gebruik in geneesmiddelen die voor klinische studies zijn bestemd, dienen de fabrikanten ervoor te zorgen dat de actieve farmaceutische bestanddelen in geschikte faciliteiten worden gefabriceerd met gebruik van geschikte productie- en controleprocedures om de kwaliteit van de actieve farmaceutische bestanddelen te waarborgen.

19.2 Kwaliteit

19.20 Bij de productie van voor gebruik in klinische studies bestemde actieve farmaceutische bestanddelen dienen passende praktijken inzake goede manieren van produceren te worden toegepast met een geschikte werkwijze voor de goedkeuring van elke partij.

19.21 Voor de goedkeuring of afkeuring van elke partij actieve farmaceutische bestanddelen voor gebruik bij klinische proeven dient(en) (een) van de productie onafhankelijke kwaliteitseenheid/-eenheden gehandhaafd te zijn.

19.22 Sommige van de testfuncties die gewoonlijk door de kwaliteitseenheid/-eenheden worden uitgevoerd, mogen tevens binnen andere organisatorische eenheden worden uitgevoerd.

19.23 De kwaliteitsmaatregelen dienen een systeem voor het testen van grondstoffen, verpakkingsmateriaal, tussenproducten en actieve farmaceutische bestanddelen te omvatten.

19.24 Proces- en kwaliteitsproblemen dienen te worden geëvalueerd.

19.25 Etikettering voor actieve farmaceutische bestanddelen die bestemd zijn voor gebruik bij klinische proeven dient naar behoren te worden gecontroleerd en het materiaal dient voor onderzoeksdoeleinden te worden geïdentificeerd.

19.3 Uitrusting en faciliteiten

19.30 In alle fasen van de klinische ontwikkeling, met inbegrip van het gebruik van kleinschalige faciliteiten of laboratoria voor de fabricatie van partijen actieve farmaceutische bestanddelen die in klinische proeven worden gebruikt, dienen procedures te worden ingevoerd om te waarborgen dat apparatuur wordt gekalibreerd,

schoon is en geschikt is voor het beoogde gebruik.

19.31 De procedures voor het gebruik van de faciliteiten dienen te garanderen dat het materiaal op zodanige wijze wordt gehanteerd dat het risico van contaminatie en kruiscontaminatie tot een minimum wordt beperkt.

19.4 Controle van grondstoffen

19.40 Grondstoffen die worden gebruikt bij de productie van actieve farmaceutische bestanddelen voor gebruik in klinische studies dienen te worden geëvalueerd door middel van analyses, of in ontvangst worden genomen met een analysecertificaat van de leverancier en aan een identiteitstest te worden onderworpen. Wanneer een materiaal als gevaarlijk wordt beschouwd, zou een analyse van de leverancier moeten volstaan.

19.41 In sommige gevallen kan de geschiktheid van een grondstof vóór gebruik worden bepaald op basis van de aanvaardbaarheid bij kleinschalige reacties (d.w.z. gebruikstesten) in plaats van alleen op basis van analytische tests.

19.5 Fabricatie

19.50 De fabricatie van actieve farmaceutische bestanddelen voor gebruik bij klinische proeven dient te worden gedocumenteerd in laboschriften, partijverslagen of op een andere passende wijze worden gedocumenteerd. Deze documenten dienen informatie te bevatten over het gebruik van productiemateriaal, apparatuur, fabricatie en wetenschappelijke waarnemingen.

19.51 De verwachte opbrengsten kunnen variabelere zijn en minder goed gedefinieerd dan de verwachte rendementen die in commerciële processen worden gebruikt. Er worden geen onderzoeken naar verschillen in opbrengst verwacht.

19.6 Validatie

19.60 Procesvalidatie voor de productie van actieve farmaceutische bestanddelen voor gebruik in klinische studies is normaliter niet nodig, wanneer één enkele partij met actieve farmaceutische bestanddelen wordt geproduceerd of wanneer proceswijzigingen tijdens de ontwikkeling van actieve farmaceutische bestanddelen de reproductie van partijen moeilijk of onnauwkeurig maken. De combinatie van controles, kalibratie en, waar van toepassing, toestelkwalificatie garandeert de kwaliteit van actieve farmaceutische bestanddelen tijdens deze ontwikkelingsfase.

19.61 Procesvalidatie dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met sectie 12 wanneer partijen worden geproduceerd voor commercieel gebruik, zelfs wanneer dergelijke partijen worden geproduceerd op piloot schaal of op kleine schaal.

19.7 Wijzigingen

19.70 Er worden wijzigingen verwacht tijdens de ontwikkeling, naarmate kennis wordt opgedaan en de productie wordt verhoogd. Elke wijziging in de productie, specificaties of testprocedures dient naar behoren te worden geregistreerd.

19.8 Laboratoriumcontroles

19.80 Hoewel de analysemethoden die worden uitgevoerd om een partij actieve farmaceutische bestanddelen voor klinische proeven te evalueren, nog niet gevalideerd zijn, dienen zij wetenschappelijk verantwoord te zijn.

19.81 Er dient een systeem te zijn voor het bewaren van bewaarmonsters van alle partijen. Dit systeem dient ervoor te zorgen dat van elk bewaarmonster gedurende een passende periode na goedkeuring, beëindiging of stopzetting van de aanvraag van de studie wordt bewaard.

19.82 De vervaldatum en de datum voor hertesten vermeld in sectie 11.6 zijn van toepassing op bestaande actieve farmaceutische bestanddelen die in klinische proeven worden gebruikt. Voor nieuwe actieve farmaceutische bestanddelen is sectie 11.6 normaliter niet van toepassing in de vroege stadia van klinische proeven.

19.9 Documentatie

19.90 Er dient een systeem te zijn dat ervoor zorgt dat de bij de ontwikkeling en productie van bij klinische studies gebruikte actieve farmaceutische bestanddelen verkregen informatie wordt gedocumenteerd en beschikbaar is.

19.91 De ontwikkeling en uitvoering van de analysemethoden die worden gebruikt bij vrijgave van een partij actieve farmaceutische bestanddelen bij klinische proeven dienen naar behoren te worden gedocumenteerd.

19.92 Er dient een systeem te worden gebruikt voor het bewaren van de productie- en controle verslagen en -documenten. Dit systeem dient ervoor te zorgen dat verslagen en documenten gedurende een passende periode na goedkeuring, beëindiging of stopzetting van een aanvraag voor een klinische studie worden bewaard.

20 Glossarium

Aanvaardingscriteria

Numerieke grenswaarden, bereiken of andere geschikte maatregelen voor de aanvaarding van analyseresultaten.

Actief farmaceutische bestanddeel

Elke stof die of elk mengsel van stoffen dat bestemd is om te worden gebruikt bij de fabricatie van een geneesmiddel en die/dat bij gebruik bij de fabricatie van een geneesmiddel een actief bestanddeel van dat geneesmiddel wordt. Deze stoffen zijn bedoeld om een farmacologische werking of een ander rechtstreeks effect bij de diagnose, genezing, mitigatie, behandeling of preventie van ziekten te bewerkstelligen of om de structuur en functie van het lichaam te beïnvloeden.

Grondstof voor actief farmaceutische bestanddelen

Een grondstof, tussenproduct of actief farmaceutisch bestanddeel dat bij de productie van een grondstof voor een actief farmaceutisch bestanddeel wordt gebruikt, wordt als een belangrijk structureel fragment in de structuur van het actief farmaceutische bestanddeel opgenomen.

Een grondstof kan een handelsvoorwerp zijn, een stof die bij een of meer leveranciers wordt gekocht op basis van een contract of handelsovereenkomst, of een stof die intern is geproduceerd. Materiaal voor actieve farmaceutische bestanddelen heeft normaal gesproken gedefinieerde chemische eigenschappen en een gedefinieerde structuur.

Partij (of lot)

Een bepaalde hoeveelheid materiaal die in een proces of een reeks processen wordt geproduceerd, zodat wordt verwacht dat deze homogeen is binnen bepaalde grenzen. In geval van continue productie kan een partij overeenkomen met een bepaald deel van de productie. De grootte van de partij kan worden bepaald aan de hand van een vaste hoeveelheid of aan de hand van de hoeveelheid die binnen een bepaald tijdsinterval wordt geproduceerd.

Partijnummer (of lotnummer)

Een unieke combinatie van cijfers, letters en/of symbolen die een partij (of lot) identificeert en aan de hand waarvan de productie- en distributiegeschiedenis kan worden bepaald.

Bioburden/microbiologische belasting

Het niveau en aard (bijv. al dan niet ongewenst) van micro-organismen die aanwezig kunnen zijn in grondstoffen, grondstoffen voor actieve farmaceutische bestanddelen, tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen. De bioburden mag niet als contaminatie worden beschouwd, tenzij het aantal is overschreden of tenzij er gedefinieerde ongewenste organismen zijn aangetroffen.

Kalibratie

Het bewijs dat een bepaald instrument of apparaat resultaten oplevert binnen bepaalde grenzen door te vergelijken met metingen verkregen met apparatuur die door een referentie- of traceerbare standaard over een geschikt meetbereik worden verkregen.

Computersysteem

Een groep hardwarecomponenten en bijbehorende software, ontworpen en geassembleerd om een specifieke functie of een groep functies uit te voeren.

Geautomatiseerd systeem

Een proces of activiteit geïntegreerd met een computersysteem.

Contaminatie

Het ongewenst binnendringen van onzuiverheden van chemische of microbiologische aard, of van vreemde stoffen, in of op een grondstof, tussenproduct of actief farmaceutisch bestanddeel tijdens productie, bemonstering, verpakking of herverpakking, opslag of transport.

Contractfabrikant

Een fabrikant die een bepaald deel van productie uitvoert in opdracht van de oorspronkelijke fabrikant.

Kritisch

Beschrijft een processtap, procesvoorwaarde, analysecriteria of een ander(e) relevant(e) parameter/item die/dat binnen vooraf vastgestelde criteria dient te worden gecontroleerd om te waarborgen dat het actieve farmaceutische bestanddeel aan de specificatie voldoet.

Kruiscontaminatie

Contaminatie van een materiaal of product met een ander materiaal of product.

Afwijking

Afwijking van een goedgekeurde instructie of vastgestelde norm.

Geneesmiddel

De voor het in de handel brengen bestemde doseringsvorm in de finale verpakking. (Referentie Q1A)

Geneesmiddelensubstantie

Zie actief farmaceutisch bestanddeel.

Vervaldatum

De datum die wordt vermeld op de container/etiketten van een actief farmaceutisch

bestanddeel ter indicatie van de termijn gedurende welke dit bestanddeel naar verwachting houdbaar zal blijven binnen de vastgestelde specificaties, op voorwaarde dat het is opgeslagen onder de aanbevolen bewaaromstandigheden, en waarna het bestanddeel niet meer mag worden gebruikt.

Onzuiverheid

Elk component in het tussenproduct of het actieve farmaceutische bestanddeel dat niet de gewenste entiteit is.

Onzuiverheidsprofiel

Een beschrijving van de geïdentificeerde en niet-geïdentificeerde onzuiverheden in een actief farmaceutisch bestanddeel.

In-proces controle (of procescontrole)

Tijdens de productie uitgevoerde controles om het proces te monitoren en zo nodig aan te passen en/of om te verzekeren dat het tussenproduct of het actief farmaceutische bestanddeel aan de specificaties voldoet.

Tussenproduct

Een materiaal dat tijdens de verwerking van een actief farmaceutisch bestanddeel wordt geproduceerd en verdere moleculaire verandering of zuivering ondergaat voordat het een actief farmaceutisch bestanddeel wordt. Tussenproducten kunnen al dan niet worden geïsoleerd. (Noot: Deze richtsnoer heeft alleen betrekking op tussenproducten die worden geproduceerd na het punt dat het bedrijf heeft gedefinieerd als het punt waarop de productie van het actieve farmaceutische bestanddeel begint.)

Lot

Zie partij

Lotnummer zie Partijnummer

Verwerking

Alle handelingen in verband met de ontvangst van materiaal, productie, verpakking, herverpakking, etikettering, heretikettering, kwaliteitscontrole, vrijgave, opslag en distributie van actieve farmaceutische bestanddelen en daarmee verband houdende controles.

Materiaal

Een algemene term voor grondstoffen (grondstoffen, reagentia, oplosmiddelen), proceshulpmiddelen, tussenproducten, actieve farmaceutische bestanddelen en verpakking- en etiketteringsmateriaal.

Restant

De vloeistof die overblijft na de kristallisatie- of isolatieprocessen. Een restant kan niet gereageerde materialen, tussenproducten, gehalten aan actieve farmaceutische bestanddelen en/of onzuiverheden bevatten. Het kan voor verdere verwerking worden gebruikt.

Verpakkingsmateriaal

Elk materiaal dat bedoeld is om een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel tijdens opslag en transport te beschermen.

Procedure

Een gedocumenteerde beschrijving van de uit te voeren handelingen, de te nemen voorzorgsmaatregelen en de toe te passen maatregelen die direct of indirect verband houden met de vervaardiging van een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel.

Proceshulpmiddelen

Materiaal, met uitzondering van oplosmiddelen, dat wordt gebruikt als hulpmiddel bij de vervaardiging van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen die zelf niet aan een chemische of biologische reactie deelnemen (bijv. filtreerhulpmiddelen, actieve kool enz.).

Procesbeheersing

Zie in-proces controle.

Productie

Alle handelingen die betrokken zijn bij de voorbereiding van een actief farmaceutisch bestanddeel, vanaf de ontvangst van materiaal tot de verwerking en verpakking van het actieve farmaceutische bestanddeel.

Kwalificatie

Aantonen en documenteren dat uitrusting of aangesloten systemen correct is/zijn geïnstalleerd, correct werkt/werken en daadwerkelijk tot de verwachte resultaten leidt/leiden. Kwalificatie maakt deel uit van validatie, maar de afzonderlijke kwalificatiestappen alleen vormen geen procesvalidatie.

Kwaliteitsborging (QA)

Het totaal van de georganiseerde regelingen die zijn getroffen om ervoor te zorgen dat alle actieve farmaceutische bestanddelen van een kwaliteit zijn die beantwoordt aan de vereisten voor het beoogde gebruik en dat de kwaliteitssystemen in stand worden gehouden.

Kwaliteitscontrole (QC)

Controleren of testen of aan de specificaties wordt voldaan.

Kwaliteitseenheid/-eenheden

Een organisatorische eenheid die onafhankelijk is van de productie en die zowel aan de verantwoordelijkheden inzake kwaliteitsborging als die inzake kwaliteitscontrole voldoet. Dit kan in de vorm zijn van afzonderlijke QA- en QC-eenheden of als een enkele individu of groep, afhankelijk van de omvang en structuur van de organisatie.

Quarantaine

De status van materialen die fysiek of op een andere effectieve wijze zijn geïsoleerd in afwachting van een beslissing over hun latere goedkeuring of afwijzing.

Grondstof

Een algemene term die wordt gebruikt om grondstoffen, reagentia en oplosmiddelen aan te duiden die bestemd zijn voor gebruik bij de vervaardiging van tussenproducten of actieve farmaceutische bestanddelen.

Referentiestandaard (primair)

Een stof waarvan aan de hand van een uitgebreide reeks analytische testen is gebleken dat ze authentiek materiaal betreft met een hoge zuiverheidsgraad. Deze norm kan: (1) zijn verkregen uit een officieel erkende bron, of (2) zijn bereid via onafhankelijke synthese, of (3) zijn verkregen uit bestaand productiemateriaal van hoge zuiverheid, of (4) zijn bereid door verdere zuivering van bestaand productiemateriaal.

Referentiestandaard (secundair)

Een stof waarvan de kwaliteit en zuiverheid zijn vastgesteld, zoals blijkt uit een vergelijking met een primaire referentienorm, die als referentienorm voor routinematige laboratoriumanalyses wordt gebruikt.

Herbewerking of reprocessing

Het opnieuw in het proces brengen van een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel, met inbegrip van een product dat niet aan normen of specificaties voldoet, en het herhalen van een kristallisatiestap of andere geschikte chemische of fysische manipulatiestappen (bijv. destillatie, filtratie, chromatografie, malen) die deel uitmaken van het vastgestelde vervaardigingsproces. Voortzetting van een processtap nadat uit een in-proces controle test is gebleken dat de stap onvolledig is, wordt beschouwd als onderdeel van het normale proces en niet als opwerking.

Datum voor hertesten

De datum waarop een materiaal opnieuw moet worden geanalyseerd om na te gaan of het nog steeds geschikt is voor gebruik.

Herwerking

Een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel dat niet aan de normen of specificaties voldoet, aan een of meer verwerkingsstappen onderwerpen die verschillen van het gevestigde vervaardigingsproces om een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel van aanvaardbare kwaliteit te verkrijgen (bijv.

herkristallisatie met een ander oplosmiddel).

Handtekening (ondertekend)

Zie definitie voor ondertekend.

Ondertekend (handtekening)

Documenteren van een persoon die een bepaalde actie of beoordeling heeft uitgevoerd. Dit documenteren kan onder de vorm initialen, een volledige handgeschreven handtekening, een persoonlijk zegel of een gewaarmerkte en beveiligde elektronische handtekening zijn.

Oplosmiddel

Een anorganische of organische vloeistof die wordt gebruikt als een medium voor de aanmaak van oplossingen of suspensies bij de fabricatie van een tussenproduct of een actief farmaceutisch bestanddeel.

Specificatie

Een lijst van analyses, verwijzingen naar analytische procedures en passende aanvaardingscriteria die numerieke grenswaarden, bereiken of andere criteria voor de beschreven test zijn. In de specificatie worden de criteria vastgesteld waaraan een materiaal moet voldoen om voor het beoogde gebruik aanvaardbaar te worden geacht. „Conform met de specificatie” houdt in dat het materiaal, wanneer het wordt getest volgens de vermelde analytische methodes, zal voldoen aan de opgesomde acceptatiecriteria.

Validatie

Een gedocumenteerd programma dat een hoge mate van zekerheid biedt dat een specifiek(e) proces, methode of systeem consistent een resultaat oplevert dat voldoet aan vooraf vastgestelde aanvaardingscriteria.

Validatieprotocol

Een schriftelijk plan waarin staat hoe de validatie zal worden uitgevoerd en waarin de aanvaardingscriteria zijn vastgelegd. Bijvoorbeeld protocol voor een fabricatieproces identificeert procesapparatuur, kritische procesparameters, productkenmerken, bemonstering, te verzamelen analyseresultaten, aantal validatie runs en aanvaardbare analyse resultaten.

Opbrengst (verwacht)

De hoeveelheid materiaal of het percentage van de theoretische opbrengst dat wordt verwacht in een bepaalde productiefase op basis van eerdere laboratoriumgegevens, gegevens op piloot schaal of fabricatiegegevens.

Opbrengst (theoretisch)

De hoeveelheid die in een geschikte productiefase, op basis van de te gebruiken hoeveelheid materiaal, zou worden geproduceerd zonder verlies of fout in de werkelijke productie.