

## **Hoofdstuk 3: Gebouwen en apparatuur**

### **BEGINSEL**

Gebouwen en apparatuur dienen zodanig te zijn gesitueerd, ontworpen, gebouwd, aangepast en onderhouden, dat ze geschikt zijn voor de uit te voeren werkzaamheden. De lay-out en het ontwerp ervan dienen gericht te zijn op het zoveel mogelijk verlagen van het risico van vergissingen en het mogelijk maken van afdoende schoonmaak en onderhoud teneinde kruiscontaminatie, ophoping van stof of vuil, en in het algemeen, een nadelige invloed op de kwaliteit van de producten te voorkomen.

### **GEBOUWEN**

#### **Algemeen**

**3.1** Gebouwen dienen te worden gesitueerd in een omgeving die, tevens rekening houdend met de maatregelen ter bescherming van de productie, een minimaal risico inhouden met betrekking tot verontreiniging van materialen of producten.

**3.2** Gebouwen dienen zorgvuldig te worden onderhouden, waarbij er voor moet gezorgd worden dat de reparatie- en onderhoudswerkzaamheden geen enkel gevaar voor de kwaliteit van producten met zich mee brengen. Zij dienen te worden schoongemaakt en, waar van toepassing, gedesinfecteerd volgens nauwkeurig omschreven schriftelijk vastgelegde procedures.

**3.3** Verlichting, temperatuur, vochtigheid en ventilatie dienen passend te zijn zodanig dat zij noch direct noch indirect, zowel de geneesmiddelen tijdens de fabricage en opslag, als het juiste functioneren van de apparatuur ongunstig beïnvloeden.

**3.4** Gebouwen dienen zodanig ontworpen en uitgerust te zijn dat zij maximale bescherming bieden tegen het binnendringen van insecten of ander ongedierte.

**3.5** Maatregelen dienen te worden genomen ter voorkoming van toegang door onbevoegden. Productie-, opslag- en kwaliteitscontroleer ruimten dienen niet als doorgang te worden gebruikt door personeel dat daarin niet werkzaam is.

#### **Productieruimten**

**3.6** Kruiscontaminatie dient voor alle producten te worden vermeden door te zorgen voor een doelmatig(e) ontwerp en werking van productievoorzieningen. De maatregelen ter voorkoming van kruiscontaminatie moeten in verhouding staan tot de risico's. De beginselen voor kwaliteitsrisicobeheer moeten worden gebruikt voor de beoordeling en het beheer van de risico's.

Afhankelijk van het risiconiveau kan het nodig zijn om ruimten en toestellen toe te wijzen aan productie- en/of verpakkingswerkzaamheden om het risico te beheren dat van sommige geneesmiddelen uitgaat.

Apart toegewezen voorzieningen zijn nodig voor fabricage wanneer een geneesmiddel een risico inhoudt omdat:

- i. het risico niet afdoende kan worden beheerst door operationele en/of technische maatregelen,
- ii. de wetenschappelijke gegevens van de toxicologische evaluatie een controleerbaar risico niet ondersteunen (bijv. het allergene potentieel van sterk sensibiliserende stoffen zoals bètalactams) of
- iii. relevante limieten voor residuen, ontleend aan de toxicologische evaluatie, niet op een bevredigende wijze kunnen worden bepaald aan de hand van een gevalideerde

analysemethode.

Verdere richtsnoeren zijn te vinden in hoofdstuk 5 en in de bijlagen 2, 3, 4, 5 & 6.

**3.7** Gebouwen dienen bij voorkeur zodanig te zijn ingedeeld, dat de productie kan plaatsvinden in ruimten welke in een logische volgorde op elkaar aansluiten, in overeenstemming met de opeenvolgende werkzaamheden en de vereiste graad van reinheid.

**3.8** De werk- en in-proces opslagruimten dienen geschikt te zijn voor ordelijke en logische opstelling van apparatuur en materialen teneinde het risico van verwisseling tussen verschillende geneesmiddelen of de bestanddelen daarvan zo gering mogelijk te houden, kruiscontaminatie te voorkomen en het risico van overslaan of verkeerde toepassing van een fabricage- of controlefase zoveel mogelijk te beperken.

**3.9** Op plaatsen waar grondstoffen en primaire verpakkingsmaterialen, tussen- of bulkproducten aan de omgeving zijn blootgesteld, dienen de interne oppervlakken (muren, vloeren en plafonds) glad te zijn, geen scheuren en open voegen te vertonen, geen deeltjes af te geven en gemakkelijk en afdoende schoon te maken en, indien nodig, te desinfecteren zijn.

**3.10** Leidingen, verlichtingsarmaturen, ventilatiepunten en andere voorzieningen dienen zodanig te zijn ontworpen en geplaatst dat moeilijk schoon te maken inhammen worden vermeden. Voor zover mogelijk, voor onderhoudsdoeleinden, dienen deze voorzieningen zoveel mogelijk, van buiten de productieruimten bereikbaar te zijn.

**3.11** Afvoeren dienen van voldoende afmetingen te zijn en voorzien van putten met stankafsluiter. Open goten dienen, waar mogelijk, te worden vermeden, doch waar dit onmogelijk is, dienen zij ondiep te zijn om schoonmaken en desinfecteren te vergemakkelijken.

**3.12** Productieruimten dienen afdoende te worden geventileerd met luchtbehandelingsapparatuur (temperatuur en, waar nodig, vochtigheid en filtratie), geschikt voor de zowel te verwerken producten, als de aldaar te verrichten werkzaamheden, waarbij rekening wordt gehouden met het externe milieu.

**3.13** Het wegen van de grondstoffen dient gewoonlijk plaats te vinden in een afzonderlijke, voor dat doel ontworpen weegkamer.

**3.14** Op plaatsen waar stofvorming plaatsvindt (bijv. bij monsterneming, wegen, mengen en verwerkingshandelingen, verpakken van droge producten) dienen passende maatregelen te worden getroffen om kruiscontaminatie te voorkomen en schoonmaken te vergemakkelijken.

**3.15** Lokalen voor het verpakken van geneesmiddelen dienen specifiek te zijn ontworpen en ingericht, opdat verwisseling of kruiscontaminatie wordt voorkomen.

**3.16** Productieruimten dienen goed verlicht te zijn, in het bijzonder op plaatsen waar wanneer visuele online controles worden uitgevoerd.

**3.17** In-proces controles mogen in de productieruimte worden uitgevoerd, mits dit geen risico voor de productie met zich brengt.

## **Opslagruimten**

**3.18** Opslagruimten dienen voldoende capaciteit te bezitten om ordelijke opslag van de verschillende groepen materialen en producten mogelijk te maken: grondstoffen en verpakkingsmaterialen, tussen-, bulk- en eindproducten, producten in quarantaine, vrijgegeven, afgekeurde, geretourneerde of teruggeroepen producten.

**3.19** Opslagruimten dienen zodanig te zijn ontworpen of ingericht dat goede opslagvoorwaarden verzekerd zijn. In het bijzonder dienen zij schoon en droog te zijn en binnen aanvaardbare temperatuurgrenzen te worden gehouden. Waar speciale opslagomstandigheden worden vereist (bijv. temperatuur, vochtigheidsgraad), dienen voorzieningen hiervoor worden getroffen, gemeten en gecontroleerd.

**3.20** Laad- en losplaatsen dienen materialen en producten tegen weersomstandigheden te kunnen beschermen. Ontvangstruimten dienen zodanig te zijn ontworpen en ingericht dat containers met binnenkomende materialen waar nodig kunnen worden schoongemaakt alvorens te worden opgeslagen.

**3.21** Wanneer de quarantainestatus wordt verwezenlijkt door opslag in afzonderlijke ruimten, moeten de desbetreffende ruimten duidelijk te zijn gemarkeerd en dient de toegang tot deze ruimten beperkt te blijven tot daartoe bevoegd personeel. Indien er in de plaats van fysieke quarantaine een ander systeem wordt gebruikt, dan dient dit gelijkwaardige beveiliging te bieden.

**3.22** Voor het bemonsteren van grondstoffen dient gewoonlijk een afzonderlijke bemonsteringsruimte aanwezig te zijn. Indien bemonsteren in de opslagruimte plaatsvindt, dan dient deze op zodanige wijze te geschieden dat contaminatie of kruiscontaminatie wordt voorkomen.

**3.23** Voor de opslag van afgekeurde, teruggeroepen of geretourneerde materialen of producten dient een afgescheiden ruimte beschikbaar te zijn.

**3.24** Sterk werkzame materialen of producten dienen in veilige en beveiligde ruimten te worden opgeslagen.

**3.25** Bedrukte verpakkingsmaterialen worden als kritisch beschouwd voor wat de conformiteit betreft van het geneesmiddel en derhalve dient in het bijzonder aandacht te worden geschonken aan de veilige en beveiligde opslag van deze materialen.

#### **Kwaliteitscontroleruimten:**

**3.26** Kwaliteitscontrolelaboratoria dienen gewoonlijk gescheiden te zijn van productieruimten. Dit is van bijzonder belang voor laboratoria voor de controle van biologische en microbiologische producten, alsmede radio-isotopen, die op hun beurt eveneens van elkaar dienen te worden gehouden.

**3.27** Controlelaboratoria dienen zodanig te zijn ingericht dat zij geschikt zijn voor de daarin te verrichten werkzaamheden. Er dient voldoende ruimte te zijn om verwisselingen en kruiscontaminatie te voorkomen. Voor monsters en protocollen dient voldoende passende opslagruimte beschikbaar te zijn.

**3.28** Voor de bescherming van gevoelige instrumenten tegen trillingen, elektrische storingen, vochtigheid enz. kunnen afzonderlijke ruimten nodig zijn.

**3.29** Speciale eisen dienen te worden gesteld aan laboratoria waar bijzondere stoffen worden gemanipuleerd, zoals biologische of radioactieve stalen.

#### **Nevenruimten**

**3.30** Ontspanningsruimten en kantines dienen van andere ruimten gescheiden te zijn.

**3.31** Kleedruimten, alsmede was- en toiletruimten dienen gemakkelijk toegankelijk zijn, met voldoende voorzieningen voor het aantal personen dat hiervan gebruik maakt. Toiletten dienen niet in rechtstreekse verbinding te staan met productie- of opslagruimten.

**3.32** Onderhoudswerkplaatsen dienen zoveel mogelijk van productieruimten gescheiden te zijn. Indien onderdelen en gereedschappen in de productieruimte worden bewaard, dan dient dit te geschieden in voor dat doel gereserveerde ruimten of afsluitbare kasten.

**3.33** Dierenbehuizingen dienen goed geïsoleerd te zijn van andere ruimten met afzonderlijke toegang (voor dieren) en te zijn voorzien van afzonderlijke luchtbehandelingsapparatuur.

## APPARATUUR

**3.34** Fabricage-apparatuur dient zodanig te zijn ontworpen, opgesteld en onderhouden dat het geschikt is voor het beoogde doel.

**3.35** Reparatie- en onderhoudswerkzaamheden dienen geen gevaar op te leveren voor de kwaliteit van de producten.

**3.36** Fabricage-apparatuur dient zodanig te zijn ontworpen dat deze gemakkelijk en grondig kan worden schoongemaakt. Het schoonmaken dient plaats te vinden volgens nauwkeurig omschreven, schriftelijk vastgelegde procedures en opslag dient slechts in schone en droge toestand plaats te vinden.

**3.37** Was- en reinigingsmateriaal dienen zodanig te worden gekozen en gebruikt dat zij geen bron van verontreiniging vormen.

**3.38** Apparatuur dient zodanig te worden geïnstalleerd dat elk risico op fouten of contaminatie wordt vermeden.

**3.39** Productieapparatuur dient geen enkel risico op te leveren voor de producten. De onderdelen van de productieapparatuur die met het product in aanraking komen, mogen niet in zodanige mate met het product reageren of daaraan stoffen afgeven of onttrekken dat de kwaliteit van het product wordt beïnvloed, waardoor zij een risico kunnen vormen.

**3.40** Er dienen balansen en meetapparatuur met een geschikt bereik en precisie beschikbaar te zijn voor de productie- en controlewerkzaamheden.

**3.41** Meet-, weeg-, registratie- en controleapparatuur dient met een vaste regelmaat volgens passende methoden te worden gekalibreerd en gecontroleerd. Hiervan dienen afdoende protocollen te worden opgemaakt en bewaard.

**3.42** Vaste leidingen dienen duidelijk te worden geëtiketteerd met aanduiding van de inhoud en, waar van toepassing, van de stroomrichting.

**3.43** Leidingen voor gedestilleerd of gedeïoniseerd water en, waar van toepassing, andere waterleidingen, dienen te worden gedesinfecteerd volgens schriftelijk vastgelegde procedures, waarin de actielimieten voor microbiologische contaminatie en de te nemen maatregelen nauwkeurig worden omschreven.

**3.44** Defect materieel dient, indien mogelijk, uit de productie- en kwaliteitscontrole-ruimten te worden verwijderd, of ten minste duidelijk te worden geëtiketteerd als zijnde defect.