



NNGYK

NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

A steril gyógyszerkészítmények gyártásának néhány aspektusa

Dr. Szaller Zoltán

inspektor

Miről lesz szó?

- Az új Annex 1 – mire vonatkozik
- Alapelvek
- PQS – speciális követelmények
- Létesítmények
- Ellátó rendszerek
- Berendezések
- Személyzet
- Gyártás és speciális technológiák
- Környezetmonitorozás, folyamat monitorozás
- Minőség-ellenőrzés
- Kérdések

Mire vonatkozik?

- Aszeptikusan gyártott, illetve terminálisan sterilizált hatóanyagok, segédanyagok, csomagolóanyagok és készítmények
- Folyamatokra, technológiákra, létesítmények tervezésére és megvalósítására
- Egyes aspektusait használni kell más gyógyszerformák esetében is (pl. félszilárd készítmények).
- A termék mikrobiológiai tulajdonságai figyelembe vevő kockázat alapú megközelítést alapvetésnek mondja, nem hivatkozza meg külön mindenhol
- Az Annex 1-ben meghatározott határértékek mindenhol csak a legalapvetőbb minimumot jelentik!

Alapelvek

- Hármaskövetelmény: mikrobiológiai, részecske szám és endotoxin/pirogén tartalom kontrollálása
- Megfelelő technológiák használata már nem szabadon válsztható (RABS, robotok, rapid/alternatív módszerek és CMS – Continuous Monitoring Systems)
- A személyzet képesítése, képzése, fejlesztése és viselkedése alapvető; legalább egy minimális mérnöki és mikrobiológiai tudás senki számára sem mellőzhető
- A kiindulási anyagok kiválasztása, ellenőrzése (bioburden, endotoxin/pirogén anyagok)

Alapelvek

- Létesítmények, berendezések és folyamatok megfelelő tervezése (*emlékeztető: QRM*) -> megvalósítása -> monitorozása. A monitorozás és/vagy mikrobiológiai vizsgálatok önmagukban nem adnak garanciát a sterilitásra!
- Contamination Control Strategy – CCS. (*Szilárd gyógyszerformákhoz is jól jöhet!*)

Mire vonatkozik még?

- Vonatkozik olyan gyógyszerformákra is, amelyek nem sterilek: folyadékok, félszilárd készítmények, alacsony csíraszámú intermedierek, stb.
- A fentiekkel kapcsolatos iránymutatások: létesítmények, validálás, gyártóterületek besorolása és kvalifikálása, személyzet kvalifikálása
- A gyártónak világosan le kell írnia, hogy az Annex 1 mely elveit alkalmazza (pl. VMP-ben vagy CCS-ben) és követnie kell azokat.

A PQS-re vonatkozó követelmények

- A kockázatmenedzsmentet integrálni kell a termék teljes életciklusába
- Tudásalapú megközelítés és követelmények
- Kockázati alapon kifejlesztett CCS
- A felső vezetés szerepe (*management review*)
- A felszabadítási döntéseket meghozó személyeknek (QP-k és csapataik) teljes körű hozzáférést kell biztosítani minden, a termékkel és gyártásukkal kapcsolatos információhoz
- Eltérések kivizsgálása és kiterjesztett hatásvizsgálat. Indokolás!

Létesítmények

- A tiszta terek koncepciója változatlan, de...
- RABS/izolátorok használata kvázi kötelező
- A D terekre vonatkozó követelmények módosultak
- Sima felületek a tiszta terekben, porosodás megelőzése
- Anyagválasztás
- Csatornaszemek csak D és C terekben, „*airbreaks*”
- Anyagforgalom egyirányú legyen, minden lépését elemezni kell a CCS-ban a személyforgalom hatásaival egyetemben

Létesítmények

- B terekbe javasolt külön befelé és kifelé irányuló öltözők használata (időbeli elválasztás elfogadható, de a CCS-nek ezt igazolnia kell)
- *Airlock*: nem ugorható át tisztasági osztály!
- Anyagok: az A és B terekbe engedélyezett anyagok és eszközök listája, az anyagforgalmi eljárások validálása
- Passzív *passbox* nem elfogadott
- A és B terek zsilipjei: *interlock* kötelező. C és D terekbe figyelmeztető jelzés (hang és fény) a minimum

Létesítmények

- A nyomáskaskád lehet relatív a szomszédos terekhez képest is, vagy a külső nyomáshoz. A limiteket azonban okosan kell megválasztani!
- Belépett a „*first air*” koncepciója – szigorúan vesszük
- Barrier technológiák előtérben (izolátorok, CRABS, ORABS). Még türelmi idő van a már létező gyártósorokra.
- Kesztyűk csereperiódusait a CCS-ben meg kell határozni. RABS esetében validált dekontaminálási eljárás használat előtt. Integritásvizsgálat!

Létesítmények

- A zárt rendszerek tisztítása fontos, bármilyen maradvány csökkenti a dekontaminálás hatásosságát. Sporocidok!
- Kvalifikálási követelmények tiszta terekre és tiszta levegő egységekre (pl: UDAF): levegőszűrő integritás és résmentes beszerelés; légáramlási tesztek (térfogat és sebesség); légnyomás-különbség; „*smoke test*”; levegő és felület összcsíraszám (gombák jelenléte legfeljebb csak a D fokozatban megengedett!); hőmérséklet és RH%; helyreállási teszt; szivárgási tesztek (pl. beépített berendezések – autokláv, liógép – mellett).

Létesítmények

- A tiszta terek kvalifikálásához és monitorozásához az ISO 14644 Part 1 már kötelező
- A és B fokozatban további monitorozási pontok szükségesek lehetnek
- Légsebességet igazolni kell (ajánlott: 0,36 – 0,54 m/s)
- Újrakvalifikálási intervallumok és követelmények: A és B terekre 6 hónap, C és D terekre 1 év. Kötelező minimum tesztek: össz-részecskeszám; végszűrők integritása; áramlási légtérfogat; nyomáskülönbségek igazolása (van BMS rendszer? Használhatók ám az adatai!); légsebesség (megj.: B, C és D esetében a gyakoriság kockázati alapon, a CCS-ben dokumentálva), vagy *recovery*.

Létesítmények

- Újra kell kvalifikálni módosítás, javítás után, vagy ha minőségi hiba visszavezethető a terület állapotára. A módosítás nem csak a területet érintheti, hanem a folyamato(ka)t is, ami(k)nek otthont ad! Néhány példát is ad az Annex 1, ami után meg kell tenni.
- Takarítás, fertőtlenítés: az alapelvek ugyanazok, de a steril fertőtlenítőszer használatát C és D terekre is kiterjeszti, ha a CCS-ben indokoltnak találják. Ha hígítják, a fertőtlenítőszereket mikrobiológiára monitorozni kell. Használatra készen vásárolt szerek esetében elfogadható a CoA (de beszállító minősítés!).
- Ködölési/VHP ciklusokat validálni kell.

Ellátó rendszerek

- A kockázatos rendszerek azok, amelyek közvetlen kapcsolatba kerülnek a termékkel, abba beépülnek, vagy a termékkel közvetlenül érintkező felületekkel kerülnek kapcsolatba. Víz, gőz, gázok.
- Indirekt kapcsolat is lehet kockázatos a termékre nézve!
- Az ellátó rendszereket úgy kell tervezni, telepíteni, karbantartani, működtetni és monitorozni, hogy képesek legyenek a meghatározott céljukat teljesíteni (messze nem annyira triviális, mint hangzik).

Ellátó rendszerek - vízrendszer

- Részecske-, mikroba- és pirogén/endotoxin tartalom minimalizálása, elegendő kapacitás
- A kvalifikálásnak/validálásnak figyelembe kell vennie a szezonalitást (ez a hatás jöhet a nyersvízből is)
- Turbulens áramlás új követelmény (Reynolds-szám). WFI minőség elérhető több módon is, nemcsak desztillálással (EDI, ultra- vagy nanoszűrés)
- Biofilmek képződés elkerülése szanitálással, hőmérsékleti kontrollal (min. 70°C, de inkább legyen több) és megfelelő tervezéssel (lejtési szögek, *dead-leg*-ek, hegesztési pontok stb.)

Ellátó rendszerek - vízrendszer

- Folyamatos monitorozás (kémiai és mikrobiológiai), a figyelmeztetési szintek rendszeres újraértékelése a monitorozási adatok tükrében
- A mintavételi tervnek reflektálnia kell a CCS követelményeire, és minden felhasználói helyre és pontra ki kell terjednie
- Folyamatos monitorozó rendszerek megléte (*online TOC*, vezetőképesség stb.)

Ellátó rendszerek – steril gőz

- WFI követelmények kémiai és endotoxin szennyezettségre
- A sterilizésre használt gőz nem szennyezheti a terméket.
- A mintavételi eljárást validálni kell a minta reprezentatív voltának igazolására
- Megkövetelt tesztek: nem kondenzálható gázok, szárazanyag-tartalom, túlhevítés (*superheat*)

Ellátó rendszerek – gázok és vákuum

- A termékkel érintkező gázoknak tisztának kell lenniük (kémiai és mikrobiológiai értelemben is)
- Olaj- és víztartalom
- Aszeptikus folyamatokban használt gázokat sterilre kell szűrni
- (A levegő is gáz...)

Ellátó rendszerek – hidraulikák, hűtés-fűtés

- Ezeket alapértelmezett esetben a tiszta tereken kívül kell elhelyezni. Ha nem lehetséges, megfelelő lépéseket kell tenni az esetleges szivárgások elszigetelésére.
- A szivárgások jelzésére megfelelő érzékelőket kell beépíteni

Berendezések

- Írott, részletes műszaki leírásoknak kell elérhetőnek lenniük (műszaki rajzok, diagramok)
- Már a tervezés (URS) során meg kell határozni a berendezés monitorozó rendszereit – ezek működését a kvalifikálás során igazolni kell
- Amennyire az gyakorlatilag lehetséges, a berendezéseket úgy kell megtervezni és elhelyezni, hogy a karbantartásuk a tiszta téren kívülről is elvégezhető legyen. Ha ez nem lehetséges, és a tiszta tér státusza nem tartható fenn, arra eljárások (pl. speciális takarítás), monitorozás, és akár a terület rekvalifikálása lehet a válasz.

Berendezések

- A berendezések takarítási eljárásait úgy kell meghatározni, hogy:
 - képes legyen minden maradék anyagot törmeléket eltávolítani
 - ne okozzon szennyezettséget a termékben (detergens, fertőtlenítőszer) – tisztításvalidálás!
- Aszeptikus folyamatokhoz a termékkel érintkező felületeket sterilizálni kell
- Minden berendezést (beleértve a sterilizálókat, légellátást, vízrendszert is) kvalifikálni kell
- Nem tervezett karbantartásokat dokumentálni kell, hatásvizsgálattal együtt

Berendezések

- Szállítószalagok nem közlekedhetnek A/B és alacsonyabb besorolású területek között, kivéve, ha a szalag folyamatos sterilizáción megy át, amikor visszatér a magasabb osztályba
- Részecskeszámlálókat, beleértve a mintavevő fejeket is, kvalifikálni kell. A maximális csőhossz ne haladja meg az 1 m-t (ajánlás), a hajlítások számát minimalizálni kell.
- Hordozható számlálók használhatók kvalifikálásra
- Egyirányú áramlásban izokinetikus fejeket kell használni, az irányuk és pozíciójuk megfelelő kell legyen (validálás)

Személyzet

- Elegendő számú, megfelelően képzett, gyakorlott és kvalifikált
- Csak a minimálisan szükséges személyzet tartózkodhat a kritikus helyiségekben. A terület kvalifikálását a szükséges személyzet okozta mikrobiológiai terhelést figyelembe véve kell elvégezni
- Beöltözés kvalifikálás és személyi monitorozás mindenkinél, aki kritikus helyiségbe lép. Ha ez valamiért nem megoldható, arra különleges eljárásokkal kell rendelkezzen a gyártó.
- Az A/B területeken dolgozók számára kötelező mikrobiológiai alapismeretek, fókusz a higiénián, az aszeptikus technikákon és a gyártó által használt specifikus technológiákon

Személyzet

- Viselkedés és ruházat
- Monitorozási pontok a tényleges munkafolyamatok alapján, de legalább a homlok/arcmaszk/csuklya, kesztyűs ujjak, alkarok, törzs (mellkas). Indokolt lehet akár az egész test is, ha pl. belép A térbe.
- Kellenek eljárások arra, ha a személyzet egy tagját diszkvalifikálni kell (elbukott APS vagy személyi monitorozás). Beteg személy sem léphet be tiszta térbe!
- Magas fokú személyi higiénia – ha kell, a gyártó biztosítsa ennek lehetőségét (tisztálkodás, eszközök)

Személyzet

- Ékszerek, órák, személyes mobiltelefonok stb.
- A gyártó biztosíthat elektronikus eszközöket, ha azok megfelelő dizájnnal rendelkeznek tisztíthatóság/fertőtleníthetőség szempontjából (és a CCS-ben is dokumentálják...)
- A tisztatéri ruhák mosását és sterilizését írott eljárások alapján kell végezni (*cap limit*)
- Közvetlenül viselés előtt és után vizuálisan ellenőrizni kell a ruhák sértetlenségét és tisztaságát

Személyzet

- Utcai ruházat (zoknit is beleértve) nem vihető be olyan öltözőkbe, amik közvetlenül B vagy C térbe nyílnak. Ha szükséges, a gyártónak kell aláöltözetet biztosítania, ami pl. megelőzi a verejték felgyülemlését

Gyártás – terminálisan sterilizett termékek

- Anyagok előkészítése legalább D térben, de ha a termék vagy az eljárás tulajdonságai indokolják, akár legalább C térben. Kenőcsök, szuszpenziók, emulziók esetében C tér. Legalább.
- Elsődleges csomagolóanyagok tisztítását validálni kell – endotoxin-tartalomra és *bioburden*-re is
- A töltés legalább C térben (megint: a termék és a folyamat tulajdonságai...)
- Ha a termék megengedi, egy végső mikrobiológiai szűrés a töltés előtt közvetlenül. Eltartási idők.

Gyártás – aszeptikus termékek

- A folyamattal kapcsolatos kockázatokat jól meg kell érteni, az azokhoz kapcsolódó követelményeket megfelelően kell meghatározni és kontroll alatt tartani. Ezeket a CCS-ben figyelembe kell venni. A feltárt kockázatok kezelésére eljárásokat kell hozni és végrehajtani.
- A tevékenységek során minimalizálni kell azokat a tényezőket, amik részecskéket generálnak, mikrobiológiai vagy endotoxin szennyezést okozhatnak (anyagok, személyzet stb.)
- Személyzeti beavatkozás minimalizálására: RABS, izolátorok, robotizálás, automatizálás

Gyártás – aszeptikus termékek

- Ha a késztermék nem szűrhető:
 - minden termékkel és komponenseivel érintkező felületet sterilizálni kell
 - minden kiindulási és intermediér anyagot sterilizálni kell és aszeptikusan hozzáadni
 - minden bulk oldatot sterilizálni kell

Gyártás – aszeptikus termékek

- Minden olyan folyamatot, ami a termékkel közvetlenül vagy közvetve érintkező eszközöket, berendezéseket érinti, aszeptikus folyamatként kell kezelni. (Pl. kicsomagolás, összeszerelés stb.)
- Ha a termék nem szűrhető és terminálisan nem sterilizálható (kenőcsök, krémek, szuszpenziók, emulziók), a készítés lépéseit A térben (B háttérrel) kell végezni (kivéve izolátoros megoldások)
- Ha aszeptikus összeköttetésekre van szükség (csövek), azokat A térben B háttérrel kell megoldani (kivéve, ha utána van még egy sterilizációs eljárás)

Gyártás – aszeptikus termékek

- Kell legyen egy lista az engedélyezett beavatkozásokról. Ezeket gondosan meg kell tervezni, hogy a termékre és a gyártókörnyezetre leselkedő kockázatokat minimalizálják.
- A beavatkozásokat a gyártási dokumentációban jelenten kell!
- Minden folyamat hosszát a lehető legkisebb mértékűre kell csökkenteni, és ezeket validálni kell.
- Az aszeptikus folyamatokat (beleértve az APS-t is) szakértő személyeknek időről-időre meg kell figyelniük és értékelniük

Gyártás – steril termékek

- A késztermék tartályok integritására, annak megőrzésére nagy gondot kell fordítani. Fúziós eljárással előállított tartályok esetében 100%-os integritásvizsgálat a követelmény. Modern eljárások (pl. HVLD, *He-leak test*) évtizedek óta léteznek – ideje használni!
- Vákuum alatt zárt tartályoknak meg kell őrizniük a vákuumot
- A késztermék tartályok integritása nem sérülhet szállítás közben sem
- Amíg a tartály nem teljesen zárt, fent kell tartani a nyitott termékre vonatkozó gyártási követelményeket (gumidugós üvegcsék)

Gyártás – steril termékek

- Minden egyes késztermék egységet egyenként meg kell vizsgálni látható hibák után kutatva. (*Visual inspection.*)
- Automatizált *visual inspectio, n de facto* követelmény, ahol csak technikailag kivitelezhető.
- Szabad szemmel történő átnézéshez különleges képzett és kvalifikált személyzet szükséges, hibakönyvtárakkal és rendszeres ellenőrzésekkel
- A vizuális ellenőrzések eredményét dokumentálni és trendelni kell.

Gyártás - sterilizálás

- Nagyon részletes előírásokat ad az új Annex 1. Időhiány miatt csak a két legfontosabb: nedves és száraz hő.
- Ahol csak lehetséges, a terméket valamelyik eljárással sterilizálni kell. Ha a termék nem sterilizálható, de a mikrobiológiai kockázata hőkezeléssel csökkenthető, akkor azt meg kell tenni.
- A sterilizációs eljárásnak megbízhatónak és megismételhetőnek kell lennie.
- Minden sterilizációs eljárást validálni kell. A teljes eljárást.
- Külön figyelmet kell fordítani azokra a sterilizációs eljárásokra, amelyek nem hivatalosak a gyógyszerkönyvben.

Gyártás - sterilizálás

- A sterilizálási eljárásokat évente újra kell validálni a legrosszabb esetnek számító töltetekre. A többi rakomány esetében a CCS-ben kell meghatározni a frekvenciát.
- A validált eljárásokat kell használni a mindennapokban is.
- Ha egy konkrét ciklus abnormális viselkedést mutat (pl. hosszas felfűtés), azt dokumentáltan ki kell vizsgálni.
- Biológiai indikátorokat óvatosan kell használni (szennyezés veszélye). Pozitív kontroll kell, ha a validálás támogatására használnak BI-t.

Gyártás - sterilizálás

- Világosan meg kell különböztetni egymástól a sterilizált és a sterilizálásra váró eszközöket, anyagokat és (főleg!) termékeket. Címkézés és/vagy elektronikus nyomkövetés.
- Minden sterilizálási ciklusra kell rendelkezzenek dokumentációval. Ezeket a gyártási dokumentáció részeként kell kezelni és megőrizni.
- A sterilizált anyagok forgalmát megfelelő módon kell megtervezni és végrehajtani. Az alkalmazott fertőtlenítési eljárás hatékonyságát igazolni kell! (*Spray and pray.*)

Gyártás – sterilizálás

- Nem sterilizálható anyagokra, eszközökre, alkatrészekre stb., megfelelő, validált fertőtlenítési eljárásokkal kell rendelkezni. Ezeket a dolgokat megfelelően védeni (csomagolni vagy tárolni) kell az újrafertőződés elkerülése érdekében. Ezeket a környezetmonitorozási programba is be kell vonni (CCS).

Gyártás – sterilizálás nedves hővel

- Megfelelő, a nedves hő behatolását lehetővé tévő védőcsomagolásban, száraz rakomány. Kivételkor is száraznak kell lennie!
- Nedves, sérült rakomány esetén kivizsgálás
- Hőmérséklet szenzorok a rakományban a validálás alapján + a *drain*-ben
- SIP rendszereket megfelelően kell tervezni és validálni. A működést monitorozni kell a teljes rendszerben, a monitorozási pontokat a validálás alapján kell kijelölni.

Gyártás – sterilizálás száraz hővel

- Különösen fontos, mivel pirogénmentesítésre használható
- Hőbehatolás, tartózkodási idő, hőeloszlás, hőmérséklet tartási képesség és légáramlási viszonyok a kritikus folyamatparaméterek
- Pirogénmentesítési képességet a validálás során igazolni kell. Legalább 3 log₁₀ redukciós képesség.
- *Challenge* teszt endotoxinnal kezelt tartályok bevonásával: ezekkel el is kell tudni számolni!

Gyártás – sterilre szűrés

- A mikrobiológiai szűrő nem interferálhat a termékkel (abszorpció vagy anyagleadás a szűrő komponenseiből a termékbe)
- A szűrő karakterisztikája meg kell feleljen a termék tulajdonságainak (hidrofób/hidrofil, viszkozitás stb.). A szűrőrendszer részecskeleadását minimalizálni kell.
- A szűrőrendszernek illeszkednie kell az aszeptikus folyamatokhoz, beleértve a helyben sterilizést és helyben történő integritás vizsgálatot (PUPSIT) is.

Gyártás – sterilre szűrés

- A termékek sterilre szűrését validálni kell. A termékek csoportosítása megengedett a tulajdonságaik alapján (sűrűség, viszkozitás, oldószer stb.).
- A validálás során a baktériumvisszatartó-képesség vizsgálata során ahol csak lehet, magát a terméket kell használni modellanyag helyett. Igazolni kell a vizsgálathoz használt baktériumtörzs kiválasztását is.
- Kritikus folyamatparaméterek: nedvesítő folyadék az integritási teszthez; szűrés előtti eltartási idő és bioburden; szűrő kondicionálása; maximális szűrési idő; maximális szűrési nyomás; áramlási sebesség; szűrendő mennyiség; hőmérséklet; szűrési teljesítmény (liter/perc); nyomásesés a szűrőn

Gyártás – sterilre szűrés

- A validálás során meghatározott kritikus folyamatparaméterek a gyártási dokumentációban is fel kell tüntetni és a gyártás során monitorozni és dokumentálni kell
- Integritásvizsgálathoz a PUPSIT az elsődleges választás. Ha mégsem lehetséges (pl. nagyon kis sarzsméret), akkor alapos kockázatfelmérés után alternatív módszerek is bevezethetők. Amit figyelembe kell venni: a szűrő sterilizációs eljárásának kockázatai a szűrő esetleges sérülését tekintve, a szűrő szállítási körülményei és csomagolása, a szűrendő termék tulajdonságai (különösen a részecskeszám és a részecskék tulajdonságai, alakja és anyaga), valamint a szűrést megelőző gyártási lépések hatásai ezekre

Gyártás – sterilre szűrés

- Ha a sterilitást több szűrő együttes használatával érik el, ezeket egyetlen egységként kell kezelni és az integritásukat igazolni.
- Redundáns rendszerben elegendő az első steril szűrő integritását igazolni, ha az megfelelő.
- Bioburden mintákat kell venni az első steril szűrő előttről, igazolandó, hogy a validált tartományon belül volt a termék mikrobiológiai terhelése

Gyártás – sterilre szűrés

- Kampányok során a szűrő a helyén maradhat, ha ezt a CCS-ben megfelelően igazolják. Az igazolás magában foglalja az eltartási idők igazolását, kioldódási vizsgálatokat, baktérium visszatartási képesség igazolását az eltartási idő alatt. Eljárásokkal kell rendelkezni azokra az esetekre, ha a szűrő szennyeződik, vagy szennyeződhetett (pl. detergenssel vagy más anyaggal) – az ilyen szűrők eltávolítását dokumentálni kell

Környezetmonitorozás

- A környezetmonitorozás elemei:
 - Össz részecskeszám
 - Összcsíraszám
 - Hőmérséklet, páratartalom (és egyéb specifikus követelmények)
 - APS (Aseptic Process Simulation)
- Az ezekből származó adatokat és információkat fel kell használni a felszabadítás során

Környezetmonitorozás

- Mélyen és alaposan kockázatalapú megközelítésen kell nyugodnia. Mindazonáltal egy már létező, jól működő, tapasztalaton alapuló rendszer is megfelelő – erre hivatkozni kell a CCS-ben.
- Minden kritikus gyártási fázisban folyamatosan kell monitorozni. Az eredményeket trendelni kell, és a trendanalízis alapján ki kell igazítani a monitorozási programot, ha szükséges (gyakoriság, mintavételi helyek és azok száma)
- A monitorozási eljárásban meg kell határozni azokat az elveket, amiket a trendanalízisnek követnie kell (pl. incidensek száma, súlyossága, elszigetelt esetek közös gyökérokkel, új mikroflóra fajok vagy változás a dominanciában stb.)

Környezetmonitorozás

- A C és D területek monitorozási programja a kvalifikálási tapasztalatokon kell alapuljon, és lehetővé kell tennie hatékony trendanalízist. (Egy adatpont egy hónapban egyhavi analízis gyakorisággal nem tekinthető komolynak. Éves analízis gyakorisággal sem.)
- Részecskeszám követelmények D területen működés közben – változás van, a gyártónak magának meg kell meghatároznia a követelményeket a helyiség funkciójától függően. (RA $\leftrightarrow$ CCS)

Környezetmonitorozás

- A besorolású területen folyamatos részecskeszám-monitorozás aszeptikus műveletek alatt (az összeszerelés is az, ugye emlékszünk?) Legalább egy köbláb (28 liter) percenkénti mintamennyiség az 5, illetve 0,5 mikronnál kisebb részecskékre. A folyamatos működést dokumentáltan tudni kell igazolni, a felszabadítási döntésnek figyelembe kell vennie az adatokat.
- Ha a folyamatos monitorozás valamiért nem lehetséges, más, megfelelő módszerekkel helyettesíthető (pl. élő csíraszám monitorozási programját ki lehet terjeszteni)

Környezetmonitorozás

- Mikrobiológiai monitorozás módszerét (hely, gyakoriság, média választása stb.) igazolni kell a CCS-ben.
- Nyugalmi állapotban és működés közben is. Kritikus aszeptikus fázisok alatt folyamatosan (4 órás váltások passzív monitorozásnál)
- Személyi monitorozási pontokat kockázati alapon kell meghatározni (pl. milyen munkafázisokban vesz részt, mennyire van közel a kritikus zónákhoz). Kritikus munkafázisok után indokolt lehet azonnali mintázás, akár többször is egy műszak alatt. A B terület elhagyásakor úgyszintén.

Környezetmonitorozás

- Rapid módszerek alkalmazása meggondolandó, mivel ezek gyors eredményt és időben történő beavatkozási lehetőséget képesek biztosítani. A monitorozási módszer kiválasztásának a módszer ismeretén és megbízhatóságán kell alapulnia. A rapid és automata módszereket ezért validálás után lehet kizárólagosan bevezetni, miután igazolták, hogy legalább annyira jók, mint a hagyományos eljárások.

Környezetmonitorozás - APS

- Az APS gyakorisági követelménye egyértelműen 6 havonta (legalább). Azonban az APS nem az elsődleges validálási módszer aszeptikus folyamatokra, a validálásokat nem helyettesíti.
- Az APS-nek annyira kell megközelítenie a valóságos aszeptikus műveleteket, amennyire az csak lehetséges. A mikrobiológiai eljárások hatékonyságát csökkentő lépések (pl. hőkezelés vagy fagyasztás) azonban kihagyhatók vagy helyettesíthetők – ezeket a döntéseket azonban mindig dokumentálni kell a CCS-ben.
- Inert gáz esetében azt levegővel kell helyettesíteni, kivéve, ha anaerob APS-t akarnak végezni. A CCS-nek meg kell határoznia azokat az eseteket, amikor anaerob tesztek szükségesek (pl. anaerob izolátum).

Környezetmonitorozás - APS

- Egy folyamatot lehetőleg egyben kell szimulálni. Ha mégsem lehet, ezt indokolni kell, és biztosítani kell azt is, hogy a teljes folyamatot lefedje a szimuláció.
- Az APS során szimulálni kell az engedélyezett beavatkozásokat, valamint azokat is, amelyeket a gyártási dokumentációkban jeleztek. Ezek hosszát és számát kockázati alapon kell meghatározni.
- *(Nem, a kockázatelemzés NEM használható a szám és időtartam indokolatlan csökkentésére)*

Környezetmonitorozás - APS

- Nem, az APS NEM használható a helytelen aszeptikus gyakorlat igazolására sem.
- Az APS kivitelezésére tervet kell készíteni. Az Annex 1, 9.36 pont részletes útmutatót ad ehhez. Egyébként naphosszat lehet róla beszélgetni.
- A követelmény: nem lehet növekedés. Az első validálásnál három, egymást követő, sikeres APS a követelmény. Utána 6 havonta egy. Ha növekedést tapasztalnak, mindez kezdődik előlről.
- Ja, és ez a követelmény az operátorokra is, akik közvetlenül vesznek részt manuális műveletekben. Mindegyikükre.

Környezetmonitorozás - APS

- Minden APS-t részletesen dokumentálni kell (gyártási lappal és kapcsolódó dokumentációkkal)
- Az inkubált és a nem inkubált egységekről részletes elszámolást kell adni, indokolást a kihagyott egységek esetében. Kihagyni gyakorlatilag csak sérült integritás esetében szabad (tehát egy szilánk vagy cérnaszál egy zárt ampullában nem kizáró ok). Akkor is ki lehet hagyni egységeket, ha azokat a rutin gyártás során is eltávolítják a tételből.
- APS-t megszakítani csak akkor szabad, amikor ezt tennék a rutin gyártás során is.
- Ha egy folyamatot nem szimuláltak hosszabb ideig (mert nem volt), akkor a kezdeti validálási követelmények vonatkoznak rá

Minőségellenőrzés

- Elegendő számú, képzettségű és gyakorlott személyzet
- Megfelelő felszerelés, hely és létesítmények a vizsgálatok elvégzésére *(de sokszor kell szót emelni a kézmosási lehetőség hiánya miatt – de hát az egy MIKROBIOLÓGIAI LABOR!)*
- A kiindulási anyagok specifikációiban meg kell határozni a részecskeszám-, mikrobiológiai és endotoxin/pirogén követelményeket, ha a CCS-ből következik

Minőségellenőrzés

- Minden legyártott tételből el kell végezni a bioburden vizsgálatot (akár aszeptikus, akár terminálisan sterilizált). Az eredményét figyelembe kell venni a felszabadításnál.
- A sterilitási vizsgálat csak egy azok közül az intézkedések közül, amelyekkel a tétel sterilitását el kell érni. Még csak nem is a legjelentősebb. Kétség esetén felszabadítási döntés nem alapozható csakcsupán a sterilitási vizsgálat negatív eredményére.
- A sterilitási vizsgálat mintáinak azonban reprezentatívnak kell lenniük a sarzsra nézve, és a vizsgálatot magát a termékkel kell validálni

Minőségellenőrzés

- A reprezentativitás biztosítható kockázati alapon (pl. Minták vétele kockázatos/kritikus beavatkozások alatt/után, vagy minták vétele a steril rakomány „worst case” helyeiről). Ha egy tétel több altételre bomlik (líó rakományok vagy steril rakományok), ezeket egyenként, külön-külön reprezentatív mintákkal kell vizsgálni.
- A minták kezelési eljárása nem befolyásolhatja az eredményeket (tárolás UV alatt az átadóablakban, vagy VHP alkalmazása a külső felületekre)

Minőségellenőrzés

- A mikrobiológiai média ellenőrzésére (GPT, pozitív kontrol), tárolására, elkészítésére írott, validált eljárásokkal kell rendelkezni.
- A mikrobiológiai környezetmonitorozási eredményeket és azok trendjeit figyelembe kell venni a termék felszabadításánál. Rövid lejáratú idejű termékeknél (pl. nukliddal jelzett) ezek nem feltétlenül elérhetőek a felszabadítás során: ekkor a korábbi rendeltetésre álló adatokat kell figyelembe venni. *(Egy ilyen szcenárió indokolhat 6 hónapnál gyakoribb APS-t is.)*

Kérdések

Ne kíméljenek!

**Köszönöm a megtisztelő
figyelmet!**

E-mail cím