

VYR-10 verze 1 – VALIDACE ASEPTICKÝCH PROCESŮ

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-10 s platností od 1.3.2009

Pokyn zohledňuje novelu Annexu 1 k EU GMP (v textu označeno jako Doplněk 1 rev. 1) s tím, že tato novela vchází v platnost k 1.3.2009. Je však žádoucí zprostředkovat aktuální informace pro provádění validací aseptických procesů již nyní, aby výrobci léčiv mohli závčas zapracovat příslušné změny do své řízené dokumentace.

Obsah pokynu:

1. Úvod
2. Požadavky uvedené v Pokynech pro správnou výrobní praxi VYR-32 Doplněk 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků
3. Obecné požadavky na validace aseptických procesů
4. Postupy simulace procesu
 - 4.1 Obecné podmínky
 - 4.2 Tekuté přípravky
 - 4.3 Prachové injekční přípravky
 - 4.4 Suspenzní přípravky
 - 4.5 Lyofilizované přípravky
 - 4.6 Polotuhé přípravky
 - 4.7 Hodnocené přípravky a přípravky v malých šaržích
 - 4.8 Biologické a biotechnologické přípravky
 - 4.9 Sterilní substance
5. Podmínky simulace procesu
 - 5.1 Provedení simulace
 - 5.2 Výběr živné půdy
 - 5.3 Podmínky inkubace
 - 5.4 Způsob odečítání
 - 5.5 Frekvence
6. Interpretace dat
7. Monitorování prostředí a personálu
 - 7.1 Monitorování částic
 - 7.2 Monitorování mikroorganismů
 - 7.3 Monitorování zákroků
8. Školení personálu
9. Důležité faktory při validaci aseptické výroby
 - 9.1 Testování integrity systému primární obal / uzávěr
 - 9.2 Sterilizace primárních obalů / uzávěrů
 - 9.3 Čištění a sterilizace výrobního zařízení
 - 9.4 Dezinfekce
 - 9.5 Validace filtrů
 - 9.6 Odvzdušňovací filtry
 - 9.7 Údržba a testování zařízení
 - 9.8 Technologie “Blow-fill-seal” a “Form-fill-seal”
 - 9.9 Zkouška sterility

1. Úvod

Cílem tohoto revidovaného pokynu je seznámit výrobce léčiv s interpretací současných požadavků SVP na validace aseptických procesů, které vycházejí především z požadavků PIC/S. Pokyn je určen zejména výrobcům léčivých přípravků, ale mohou jej využít i výrobci léčivých látek, kteří mají zařazeny ve výrobních procesech aseptické postupy. Další informace o validaci aseptických postupů je možné získat v literárních zdrojích uvedených v tomto pokynu.

2. Požadavky uvedené v Pokynech pro správnou výrobní praxi VYR-32 Doplněk 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků

Základní požadavky z hlediska správné výrobní praxe na výrobu sterilních léčivých přípravků, včetně přípravků vyráběných za aseptických podmínek, se uvádí v Doplnku 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků, který je součástí Pokynů pro správnou výrobní praxi VYR-32. Tento dokument uvádí následující požadavky na validaci aseptických postupů (číslování je převzato z Doplnku 1 rev. 1):

66. *Validace aseptických postupů má zahrnovat simulaci výrobního procesu (PST – process simulation test) s použitím živné půdy (media fill). Výběr živné půdy je dán lékovou formou léčivého přípravku, a dále selektivitou, čistotou, koncentrací a schopností sterilizace živné půdy.*

67. *Test simulace výrobního procesu má napodobovat v nejvyšší možné míře standardní aseptický výrobní postup a zahrnovat všechny kritické následující výrobní kroky. Měl by také zahrnovat všechny známé situace a zásahy do procesu, které se vyskytují během výroby (tzv. worst case – nejhorší okolnosti).*

68. *Simulace výrobního procesu má být provedena jako prospektivní validace, a to v rozsahu tří po sobě jdoucích simulací výrobního procesu s vyhovujícím výsledkem. Simulace procesu má být opakována v definovaných intervalech a po každé významné změně výrobního zařízení a procesu (změna vzduchotechniky, zařízení, postupů, počtu pracovních směn). Obvykle je simulace výrobního procesu prováděna dvakrát ročně pro každou směnu a postup.*

69. *Počet použitých obalů pro plnění média má být dostatečný, aby umožnil odpovídající vyhodnocení. Pro malé šarže se počet médiem naplněných obalových jednotek má alespoň rovnat velikosti výrobní šarže. Vyhovujícím výsledkem by měl být žádný kontaminovaný obal a následně by mělo být použito:*

- *Méně než 5 000 jednotek – žádná kontaminace*
- *5 000 – 10 000 jednotek*
 - *1 kontaminovaná jednotka – prošetření a zvážení opakování procesu simulace*
 - *2 kontaminované jednotky – po prošetření provedení revalidace*
- *Více než 10 000 jednotek*
 - *1 kontaminovaná jednotka – prošetření a zvážení opakování procesu simulace*
 - *2 kontaminované jednotky – po prošetření provedení revalidace*

70. *Občasný nálezy mikrobiální kontaminace může indikovat nízkou hladinu kontaminace a měl by být prošetřen. Větší počet kontaminovaných jednotek znamená ohrožení jistoty sterility šarží vyrobených od poslední úspěšné simulace výrobního procesu.*

71. *Je třeba dbát, aby validace neohrozily vlastní proces výroby.*

3. Obecné požadavky na validace aseptických procesů

Obecné požadavky na kvalifikace a validace jsou uvedeny v Pokynech pro správnou výrobní praxi VYR-32 v Doplnku 15 Kvalifikace a validace.

Validaci aseptických postupů simulací výrobního procesu pomocí živné půdy (dále jen simulace procesu) je nutné chápat jako součást komplexního procesu validace aseptických postupů, který zahrnuje i provedení instalační, operační a procesní kvalifikace. Po úspěšném provedení počáteční validace má být prováděna revalidace, která zahrnuje:

- pravidelné provádění procesních simulačních studií
- monitorování prostředí, dezinfekčních postupů, čištění výrobního zařízení a sterilizací (včetně primárních obalů a uzávěrů)
- rutinní údržbu a rekvalifikaci výrobního zařízení, např. autoklávů, sušáren, systémů HVAC (zahřívání, ventilace a klimatizace), vodních systémů apod.
- pravidelné testování integrity filtrů pro přípravek, primárních obalů, uzávěrů a odvětrávacích filtrů
- revalidaci po změnách

Tento celkový souhrn všech validačních dat pak poskytuje nutnou úroveň zajištění aseptických podmínek při výrobě sterilních produktů.

Simulace procesu má zahrnovat celý proces zpracování, tj. přípravu produktu, filtraci a plnění vhodnou živnou půdou. Simulace procesu se provádějí pro ověření podmínek při výrobě komerčních šarží, avšak každá procesní simulace je sama o sobě unikátní a není možné extrapolovat její výsledky přímo na kontaminační poměry reálné výroby.

Metody pro simulaci procesu se liší podle procesu zpracování použitého pro různé typy produktů, tj. tekutých, polotuhých a pevných lékových forem.

4. Postupy simulace procesu

4.1 Obecné podmínky

Plnění živnou půdou má simulovat rutinní plnění produktu, tj. výrobní zařízení, procesy zpracování, zúčastněný personál a čas potřebný k plnění a k uchovávání.

Pokud rutinní plnění probíhá příliš dlouho (více než 24 hodin), má se simulace procesu rozložit na celou dobu plnění. Pokud by bylo plněno nadměrné množství jednotek, může zařízení běžet po určitou dobu naprázdno, avšak platnost simulace procesu nemá být snížena.

Inertní plyny (resp. i vakuum) brání růstu aerobních mikroorganismů, proto se má místo nich při simulaci procesu používat sterilní filtrovaný vzduch. Pokud při monitorování prostředí nebo testování sterility jsou detekovány anaerobní mikroorganismy, má být při simulaci procesu zvaženo použití inertního plynu.

Pokud se používá tekutá živná půda, má být připravena stejným způsobem jako produkt. Půda se má rozpustit ve vodě na injekci ve výrobním zařízení. Jestliže je pro jeho rozpuštění zapotřebí zahřátí, pak se má použít co nejméně tepla. Po přípravě se má změřit hodnota pH média a je-li to nutné, upravit ji do požadovaného rozmezí. Půda se má asepticky zfiltrovat s použitím normálního výrobního filtru a postupu. V oprávněných případech je možné půdu sterilizovat. Simulaci procesu se mají pravidelně podrobovat všechny výrobní nádoby, pokud se rutinně neprovádí tlakový nebo vakuový test.

4.2 Tekuté přípravky

- přípravky v injekčních lahvičkách
 - tekutá živná půda se připravuje a uchovává ve sterilních nádobách před začátkem simulace procesu, avšak maximálně po dobu povolenou pro uchovávání
 - pokud se během uchovávání skladuje nerozplněný produkt za chladu, má se to provést i s půdou
 - injekční lahvičky a uzávěry se mají připravit jako při rutinní výrobě
- sterilní přípravky v plastových obalech
 - primární obaly, vložky, uzávěry resp. pertle se umyjí a sterilizují jako při rutinní výrobě
 - pokud plastové obaly opalizují a ztěžují tak zjišťování kontaminace, musí být pro prohlížení celý obsah primárního obalu vylit
- přípravky v ampulkách
 - otevřené i uzavřené ampulky se mají sterilizovat suchým teplem a pak použít pro simulaci procesu
 - ampulky se mají připravit stejně jako při rutinní výrobě

4.3 Prachové injekční přípravky

- existují dva postupy pro simulaci procesu
 - naplnění vysterilizované živné půdy do sterilního primárního obalu
 - plnění prachového materiálu (inertního nebo živné půdy) před nebo po naplnění kapaliny (vody na injekci nebo živné půdy)
- mezi používané inertní materiály patří polyetylén glykol 8000 a karboxymethylcelulóza, které se obvykle sterilizují zářením

4.4 Suspenzní přípravky

- postup je obdobný jako pro kapalné přípravky s výjimkou vzniku a udržování suspenze
- součástí simulace procesu mají být všechny postupy míchání nebo recirkulace
- pokud jsou do nerozplněného roztoku přidávány za aseptických podmínek ingredience, mají být při simulaci použity inertní sterilní kapaliny nebo prachy

4.5 Lyofilizované přípravky

- během simulace se má zabránit vykrytalizování půdy, aby se nesnížila schopnost regenerace mikroorganismů
- existují dva postupy pro simulaci procesu
 - zředěná živná půda se podrobí lyofilizaci, až se získá její vhodná koncentrace, ale není provedeno vymrazování
 - použije se živná půda o vhodné koncentraci, v procesu se použije pouze mírné vakuum při pokojové teplotě tak, aby nedošlo k varu

4.6 Polotuhé přípravky

- tekutá živná půda se zahustí na příslušnou viskozitu jako při rutinní výrobě
- vhodná zahušťovadla jsou agar a karboxymethylcelulosa, jiné materiály se musí otestovat na vhodnost jejich bakteriostatických a fungistatických vlastností
- kovové a plastové tuby brání prohlížení média in situ, proto se obvykle musí prohlédnout celý obsah tuby po jejím vytlačení na podložku (Petriho misku)
- po rozetření se zkoumá živná půda na zákal při definovaných světelných podmínkách nebo se provede zkouška sterility
- je možné využít i alternativní zvalidované metody pro detekci kontaminace (např. půda, která v přítomnosti kontaminace mění barvu)

4.7 Hodnocené přípravky a přípravky v malých šaržích

- protože výrobní procesy pro menší množství (< 3000 jednotek) neumožňují správnou interpretaci kontaminace, má být přítomnost jakékoliv mikrobiální kontaminace považována za varovný limit
- ostatní podmínky zůstávají stejné jako pro komerční šarže
- množství naplněných jednotek živnou půdou se v případě malých šarží má minimálně rovnat počtu jednotek komerční šarže

4.8 Biologické a biotechnologické přípravky

- pro tyto přípravky neexistuje obvykle jen jeden výrobní proces
- může být vhodné validovat různé segmenty procesu samostatně
- frekvence revalidace má navazovat na jednu z pravidelných komerčních variant výroby

4.9 Sterilní substance

- živná půda a proces mají co nejvíce simulovat normální výrobní postup
- proces může obsahovat řadu segmentů, které mají být validovány

5. Podmínky simulace procesu

5.1 Provedení simulace

Simulace procesu má v co největší míře napodobovat rutinní výrobní proces včetně všech kritických kroků a dodržení následujících podmínek:

- výrobní zařízení má být pokud možno stejné jako při rutinní výrobě
- mají se zvolit různé používané (extrémní) kombinace primárních obalů, uzávěrů a rychlosti plnicí linky, např.
 - největší primární obal s největším otvorem a nejmenší rychlost, kdy doba expozice produktu je největší
 - malé ampulky při nejvyšší rychlosti, kdy dochází k častým zákrokům operátora
- simulace procesu má představovat situaci "nejhoršího případu" a má obsahovat všechny manipulace a zákroky, které se budou pravděpodobně vyskytovat během pracovní směny
- plnicí objem má být dostatečný, aby umožňoval kontakt s celým povrchem primárního obalu a aby umožňoval detekci růstu mikroorganismů
- pokud jsou vyráběny šarže menší než 3000 jednotek, má se minimální počet jednotek pro simulaci procesu rovnat velikosti komerční šarže
- simulace se mají provádět v různých dnech a hodinách během týdne a nikoliv jen na začátku pracovního dne
- pokud se proces provádí v oddělených čistých prostorech, má simulace probíhat podobně
- při hledání zdroje kontaminace je vhodné využít videozáznam aseptického plnění a číslování naplněných jednotek nebo využít jejich chronologické pořadí během inkubace

5.2 Výběr živné půdy

Při výběru živné půdy pro provedení simulace procesu mají být zváženy následující faktory:

- nízká selektivita
 - podpora růstu širokého spektra mikroorganismů (např. sója-kaseinový hydrolyzát)
 - výběr živné půdy má být založen na domácí mikroflóře (izoláty z monitorování)

- živná půda má podporovat růst nízkého počtu mikroorganismů (méně než 10 - 100 CFU/ obalovou jednotku)
- testování růstových vlastností živné půdy
 - se má provádět po skončení inkubační doby
 - růst má být prokázán do 5 dnů při stejné teplotě, jaká byla použita pro simulaci
- čirost – živná půda má být čirá, aby umožňovala snadné zpozorování zákalu
- koncentrace - postupovat dle doporučení dodavatele nebo zvalidovat jiné koncentrace
- filtrovatelnost – živná půda má být filtrovatelná stejným filtrem, jaký se používá ve výrobě

5.3 Podmínky inkubace

- teplota a doba inkubace
 - obvykle se používá 20-25°C nejméně 14 dnů
 - alternativně lze inkubovat při 20 - 25°C minimálně 7 dnů a ihned potom inkubovat při vyšší teplotě nepřekračující 35°C, aby celková doba byla minimálně 14 dnů
 - jiné podmínky mají být ověřeny
- naplněné jednotky
 - mají být před inkubací převráceny tak, aby živná půda byla v kontaktu se všemi vnitřními povrchy
 - nemají být naplněny až po vrch, aby bylo k dispozici dostatečné množství kyslíku pro růst mikroorganismů
 - nemají být plněny pomocí inertních plynů
- nalezené mikroorganismy mají být identifikovány na rod a druh

5.4 Způsob odečítání

- při prohlížení se mají inkubované jednotky porovnávat se sterilní srovnávací jednotkou, protože růst některých mikroorganismů může vykazovat jen jemný zákal
- personál má být na tuto činnost vyškolen

5.5 Frekvence

- podle individuálních okolností má výrobce rozhodnout, zda simulace procesu budou prováděny častěji, než je zde vyžadováno
- počáteční simulace procesu (“start up”)
 - zahrnuje tři po sobě jdoucí vyhovující simulace během jedné pracovní směny
 - provádí se před zahájením rutinní výroby pro
 - nový výrobní proces
 - nové výrobní zařízení
 - kritické změny v procesu, zařízení nebo prostředí (např. změna personálu, modifikace zařízení nebo modifikace v systému HVAC)
- průběžná simulace procesu (“on-going”)
 - zahrnuje jednu vyhovující simulaci na pracovní směnu
 - provádí se
 - pro periodické monitorování aseptických podmínek během rutinní výroby
 - pro každou pracovní směnu a na každé lince nejméně dvakrát za rok, pokud
 - nedošlo k žádným kritickým nebo závažným změnám
 - nebyly překročeny žádné akční limity
 - po méně kritických změnách procesu, zařízení nebo prostředí
 - při nečinnosti linky po dobu delší než 6 měsíců
- překročení akčních limitů vyžaduje revalidace, tj. provedení jedné až tří simulací procesu

6. Interpretace dat

- po ukončení inkubace jsou jednotky vizuálně kontrolovány na růst mikroorganismů

- kontaminované jednotky se přezkoumají, zda nejsou poškozeny, v takovém případě nemají být zahrnuty do vyhodnocování výsledků jako závadné (pozitivní výsledky)
- pro určení limitů a kritérií přijatelnosti je závazný Doplňek 1 verze 1:
 - Méně než 5 000 jednotek – žádná kontaminace
 - 5 000 – 10 000 jednotek
 - 1 kontaminovaná jednotka – prošetření a zvážení opakování procesu simulace
 - 2 kontaminované jednotky – po prošetření provedení revalidace
 - Více než 10 000 jednotek
 - 1 kontaminovaná jednotka – prošetření a zvážení opakování procesu simulace
 - 2 kontaminované jednotky – po prošetření provedení revalidace
- všechny kontaminující mikroorganismy mají být identifikovány na rod a druh, aby bylo možné zjistit zdroj kontaminace
- při selhání simulace má být provedeno vysvětlení pro šarže produktů naplněných mezi posledním úspěšným testem a selháním testu
- výskyt většího počtu kontaminovaných jednotek má být hodnocen jako ohrožení jistoty sterility šarží vyrobených od posledního úspěšného testu simulace

7. Monitorování prostředí a personálu

Činnost monitorování nemá ohrozit jakost produktů. Simulace procesu má v rámci nejhoršího případu zahrnovat také činnosti prováděné při monitorování.

7.1 Monitorování částic

- místo pro monitorování částic má postihovat nejhorší případ, tj. místo
 - největší činnosti operátora
 - v blízkosti plnicí zóny
 - největší expozice komponent produktu
- vzorkovací sonda nemá monitorovat vzduch vystupující z HEPA filtru
- vzorkovací zařízení nemá porušovat laminaritu průtoku vzduchu kritickou zónou
- počáteční validace má potvrdit pozice pro “nehorší případ”

7.2 Monitorování mikroorganismů

- pro monitorování mikrobiální kontaminace se mají použít limity uvedené v Doplňku 1 Výroba sterilních léčivých přípravků
- monitorování se má provádět v oblastech s velkou činností operátorů a jejich okolí
- výsledky mají potvrdit vhodnou volbu míst pro “nejhorší případ”
- vhodné je monitorovat plnicí jehly na konci plnění
- při hledání příčin může poskytnout užitečné informace dodatečné monitorování okolí postižené oblasti ještě před její dezinfekcí

7.3 Monitorování zákroků

- simulace procesu má zahrnovat různé zákroky, ke kterým dochází během rutinní výroby (např. opravy nebo výměny částí zařízení, odběr mikrobiologických vzorků, prodlevy při plnění, manipulace se zátkami, apod.)
- simulace procesu má trvat dostatečně dlouho, aby postihla všechny tyto možné situace “nejhoršího případu”

8. Školení personálu

- lidé jsou potenciálně jedním z největších zdrojů mikroorganismů v prostředí, proto mají být školeni všichni pracovníci, kteří se nachází v prostorách pro aseptickou výrobu, tj.
 - operátoři výroby
 - pracovníci provádějící monitorování
 - pracovníci údržby
 - pracovníci provádějící čištění, přípravu

- pro všechny činnosti má existovat program školení, který má být naplánován, dokumentován a pravidelně opakován
- školení má zahrnovat
 - základy mikrobiologie
 - principy správné výrobní praxe
 - hygienické požadavky (dezinfekce, sanitace)
 - zásady aseptických činností
 - varovné a akční limity
 - postupy oblékání ochranných oděvů
- vhodnost osob pro práci za aseptických podmínek má být posouzena na základě znalostí ze školení a na základě výsledků simulace procesu, kterého se účastnily
- hodnocení naplněných jednotek ze simulace procesu má provádět personál, který je k tomu speciálně vyškolen a přezkoušen na ostrost zraku (vyhledávání záměrně kontaminovaných jednotek mezi ostatními)

9. Důležité faktory při validaci aseptické výroby

9.1 Testování integrity systému primární obal / uzávěr

- integrita systému primárního obalu a uzávěru má být zabezpečena
 - validací systému, která zahrnuje
 - naplnění primárního obalu sterilní živnou půdou, jeho uzavření a ponoření do živné půdy, která obsahuje vhodný mikroorganismus o koncentraci 10^6 CFU/ml
 - po předem stanovené době se uzavřená jednotka vyjme, dezinfikuje a nechá se 14 dnů inkubovat
 - růst mikroorganismu indikuje závadu systému
 - testem integrity systému

9.2 Sterilizace primárních obalů / uzávěrů

- při sterilizaci primárních obalů nebo uzávěrů se má předcházet následujícím problémům
 - nedostatečné vypuzení vzduchu a neadekvátní penetrace páry způsobené hustým natěsnáním obalových materiálů na tácech nebo ve vacích
 - shlukování obalových materiálů během evakuace

9.3 Čištění a sterilizace výrobního zařízení

- ruční čištění a sterilizace
 - postupy čištění zařízení mají být kontrolovány, aby nezůstávala rezidua produktu po čištění (např. v těsnění)
 - pokud je zařízení sterilizováno parou v autoklávu
 - uložení zařízení v autoklávu má umožnit odstraňování vzduchu
 - sterilizační účinek má být dosažen v každém místě zařízení (filtry, pouzdra, trubky) pomocí syté páry
 - parní autokláv má být vybaven vakuovým systémem pro aktivní odstraňování vzduchu
- čištění na místě / sterilizace na místě (CIP/SIP)
 - validace může být nesnadná vzhledem k existenci slepých ramen nebo míst a má být prokázáno, že při
 - čištění na místě všechny tekutiny vnikají a jsou vypouštěny ze zařízení
 - sterilizaci na místě pára vypudí vzduch a její kondenzace nezpůsobí nedodržení sterilizačních podmínek

9.4 Dezinfekce

- mají existovat postupy pro přípravu a skladování dezinfekčních činidel a detergentů
 - činidla mají být monitorována na mikrobiální kontaminaci
 - roztoky mají být uchovávány v čistých nádobách po definovanou dobu, pokud nejsou sterilizovány
 - činidla používaná ve třídě čistoty A a B mají být v době použití sterilní

- účinnost činidel a minimální doba kontaktu se mají zvalidovat pro různé typy povrchů

9.5 Validace filtrů

- všechny filtry mají být validovány
 - za použití mikrobiální zátěže (*Brevundimonas diminuta*) v produktu
 - pokud je produkt bakteriostatický nebo baktericidní, provádí se validace s placebem
 - pro podobné produkty provedením jedné validace
 - a limity testu integrity se mají odvodit z validačních dat filtru
- před a po použití filtru má být testována jeho integrita

9.6 Odvzdušňovací filtry

- integrita kritických odvzdušňovacích filtrů pro plyny a vzduch má být potvrzena bezprostředně po naplnění šarže
- odvzdušňovací filtry jsou méně robustní a citlivé na tlakové rozdíly během parní sterilizace

9.7 Údržba a testování zařízení

- pro zařízení má být naplánována preventivní údržba (zvláště výměna těsnění)
- všechny nádoby (tanky) se mají pravidelně testovat na těsnost (udržení tlaku nebo vakua); pro skleněné nádoby se má používat alternativní metoda testování
- jakékoliv závady nebo selhání zařízení má být pod kontrolou

9.8 Technologie “Blow-fill-seal” a “Form-fill-seal”

- během validace se má provádět ověření
 - kritických zón (pro zformování a transfer předlisku a plnění produktu), které mají být chráněny vzduchovými sprchami třídy čistoty A
 - termočlánků, které se mají umístit v potrubí SIP, kde může docházet k blokaci nebo k hromadění kondenzátu
- při testování těsnosti produktu se má zvážit adekvátnost provedení testu (např. ruční použití lázně s barvivem nemusí odhalit netěsnost), pokud jsou počty vyřazených jednotek při simulaci procesu vyšší, může to indikovat nižší úroveň rutinní kontroly

9.9 Zkouška sterility

- zkouška sterility může poskytnout užitečné informace, a proto se doporučuje porovnávat výsledky pro asepticky zpracovávané produkty s výsledky pro terminálně sterilizované produkty
- počet opakování zkoušky se má snižovat, opakované zkoušení je povoleno pouze tehdy, když lze dokázat, že zkouška sterility nebyla provedena validním způsobem a nové zkoušení se provádí se stejným počtem naplněných jednotek

Použitá literatura

1. Pokyny pro správnou výrobní praxi VYR-32 rev. 2
Doplňek 1 verze 1 Výroba sterilních léčivých přípravků
Doplňek 15 Kvalifikace a validace
2. PIC/S: PI 006-2 Recommendation on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile Process Validation, Clearing Validation, 2004
3. PIC/S: PI 007-2 Recommendation on Validation of Aseptic Processes, 2004
4. Normy ISO 13408 “Aseptic processing of health care products”
Part 1: General requirements
Part 2: Filtration
5. The Use of Simulation Tests in the Evaluation of Processes for the Manufacture of Sterile Products, Parenteral Society UK 1993
6. PDA Technical Report No. 22 Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products, 1996