STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTOLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 PRAHAS 10

tel. (02) 72185 111, fax (02) 7173 2377, e-mail: sukl@sukl.cz, www.sukl.cz

Věstník SÚKL č. 12/1998

VYR-10 Obecné požadavky SÚKL na validace aseptických procesů

Platnost od 1.3.1999

1. Úvod

Cílem tohoto pokynu je seznámit výrobce léčiv s požadavky SÚKL na validace aseptických postupů, 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 dokumentech uvedených v kapitole 10 tohoto pokynu.

2. Obecné požadavky na validace aseptických postupů

Obecné požadavky na validace procesu jsou upraveny v Metodickém pokynu VYR 3-Obecné požadavky SÚKL na validace výrobního procesu, uveřejněném ve Věstníku SÚKL č.12/1995.

Základní požadavky z hlediska správné výrobní praxe na výrobu sterilních léčivých přípravků, včetně přípravků vyráběných za aseptických podmínek uvádí Doplněk 1 Výroba sterilních léčivých přípravků, který je součástí Doporučených postupů uplatňování správné výrobní a správné distribuční praxe uveřejněných v mimořádném čísle Věstníku SÚKL v únoru 1998. Tento dokument uvádí též následující požadavky na validaci aseptických postupů.

Validace aseptických postupů má zahrnovat simulaci výrobního procesu s použitím živné půdy. Forma živné půdy má odpovídat lékové formě přípravku. Test simulace výrobního procesu má napodobovat v nejvyšší možné míře standardní aseptický výrobní postup a zahrnovat všechny kritické výrobní kroky. Simulace procesu má být opakována v definovaných intervalech a po každé významné změně výrobního zařízení a procesu. 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. Míra kontaminace má být menší než 0,1 % na 95% hladině významnosti.

Je třeba dbát, aby validace neohrozily vlastní proces výroby.

Validaci aseptických postupů simulací výrobního procesu pomocí živné půdy (dále jen simulace procesu) je nutné chápat jako součást komplexního procesu validace aseptických postupů, zahrnujícího jednotlivé fáze validačního procesu tj. instalační, operační a procesní kvalifikaci, prováděnou formou prospektivní, konkurentní nebo retrospektivní validace.

Tento proces zahrnuje:

a) validace nových nebo rekonstruovaných prostor, zařízení a procesů,

b) konkurentní validace, tj. zejména kontrolu těsnosti tanků (vakuový nebo tlakový test), používaných pro aseptické činnosti, kontrolu neporušenosti filtrů používaných pro filtraci meziproduktů, produktů a médií a kontroly prostředí využívaného pro výrobu sterilních léčiv,

c) pravidelné revalidace, zejména postupů sterilizace, zařízení na úpravu čistého vzduchu, vodních systémů a postupů dezinfekce,

d) retrospektivní validace zahrnující vyhodnocení dat z výroby předchozích šarží.

Vlastní simulaci procesu předchází ověření, že následující činnosti jsou zajištěny odpovídajícím způsobem:

a) těsnost systému obal uzávěr

b) sterilizace primárních obalů,

c) postupy čištění a sterilizace zařízení,

d) dezinfekce,

ZRUŠENO

e) postupy filtrace meziproduktů, produktů a medií,

f) údržba a kontrola výrobních zařízení,

g) zkoušky na sterilitu.

3. Postupy simulace aseptických postupů

3.1. Obecné požadavky

Vzhledem k tomu, že simulace procesu má v co nejvyšší míře odpovídat standardnímu aseptickému výrobnímu postupu, je potřebné připravit a zpracovat kapalnou živnou půdu postupem používaným k výrobě léčivého přípravku, při dodržení následujících požadavků:

a) použití stejného zdroje vody jako pro výrobu léčivého přípravku,

b) použití stejného filtru a postupu pro aseptickou filtraci jako pro výrobu léčivého přípravku,

c) za předpokladu, že nejsou prováděny kontroly těsnosti u všech zařízení používaných pro uchování produktu za aseptických podmínek před jeho rozplněním, je nutné zařadit tato zařízení do postupu simulace procesu,

d) postup rozplňování živné půdy se neliší od rozplňování léčivého přípravku z hlediska časových limitů stanovených pro uchování produktu před rozplněním a při rozplnění.

3.2. Specifické požadavky pro simulaci aseptických výrobních postupů pro některé skupiny léčivých přípravků

3.2.1. Sterilní přípravky v plastových obalech

Jsou-li pro rozplňování použity omezeně průhledné primární obaly, je potřebné po proběhnutí doby kultivace před optickou kontrolou obalů vyprázdnit jejich obsah.

3.2.2. Suché injekční přípravky

Obvykle jsou používány 2 postupy simulace procesu:

a) naplnění sterilní kapalné živné půdy do sterilního primárního obalu,

b) přidání prachové substance (placebo nebo živná půda) do obalu naplněného sterilní kapalinou (živná půda nebo placebo). Jako placebo jsou používány makrogol 8000 a karboxymethylcelulosa, které jsou obvykle radiačně sterilizovány.

3.2.3. Lyofilizované injekční přípravky

Obvykle jsou používány 2 postupy simulace procesu.

a) naředěná živná půda je podrobena lyofilizačnímu cyklu, který odstraní vodu až na požadovanou koncentraci. Součástí lyofilizačního cyklu není ale vymražení.

b) lyofilizace proběhne při pokojové teplotě při použití běžné koncentrace živné půdy a při nižším vakuu, aby nedošlo k varu media a ke kontaminaci prostoru lyofilizační komory.

Zavzdušnění komory není prováděno inertním plynem, ale sterilním vzduchem.

3.2.4. Masti a krémy

Pro simulaci procesu je potřebné upravit viskozitu živné půdy (agar, karboxymethylcelulosa) tak, aby odpovídala viskozitě léčivého přípravku. Tuby je potřebné před optickou kontrolou po proběhnutí doby kultivace vyprázdnit.

3.2.5. Vzorky pro klinické hodnocení a šarže o velikosti, která neumožňuje statistické vyhodnocení podle tabulky uvedené v bodu 3.3.5.

Počet obalových jednotek použitých pro simulaci procesu má odpovídat alespoň velikosti šarže.

3.2.6. Sterilní léčivé látky

Simulace aseptických postupů má být využita ve výrobě sterilních léčivých látek v maximální možné míře. Má být prověřováno riziko mikrobiologické kontaminace po každém výrobním kroku rutinního procesu.

3.3. Vlastní postup simulace

3.3.1. Podmínky postupu simulace

Základním požadavkem je v maximální možné míře dodržet výrobní postup předepsaný pro standardní přípravky, a to včetně používaných výrobních zařízení.

Další podmínky zahrnují :

a) volbu tzv. „nejhoršího případu“ – worst case scenario - tj. postupu, který zachycuje všechny manipulace a zásahy, ke kterým dochází v průběhu výrobního procesu (např. kontrola hmotnosti,

ZRUŠENO

manipulace s uzávěry, sestavování, výměna zařízení, zásahy údržby, opravy, výměny rukavic, plnicí jehly, filtru, zatížení mikrobiologickým monitorováním, přerušení plnění, poškození a netěsnosti primárního obalu, použití materiálů, složek a obalových materiálů zůstávajících v čistém prostoru po delší časový interval než je předepsáno, zvětšení velikosti plněné šarže, změna výrobní směny, činnost ve vícesměnném provozu) a které jsou do simulace procesu zařazeny předem stanoveným způsobem,

b) volba vhodné kombinace velikost primárního obalu , uzávěru a rychlosti plnicí linky. Mají být přednostně voleny extrémní podmínky, tj. největší primární obal s největším průměrem hrdla. U roztoků rozplňovaných do ampulí o kubatuře 1,2 ml je volena maximální rychlost plnicí linky.

c) velikost šarže je obvykle 3000-5000 jednotek, u šarží menších než 3000 ks odpovídá velikost počtu naplněných jednotek alespoň velikosti běžné výrobní šarže,

d) velikost plněného objemu musí umožňovat:

- kontakt mezi uzávěrem a obsahem živné půdy při převrácení obalu před inkubací,
- průkaz případného růstu mikroorganismů,

e) při rozplňování není používán inertní plyn,

f) simulace provádět v různé pracovní dny a hodiny a ne pouze na začátku pracovního dne první den v týdnu,

g) objem naplněné živné půdy musí umožňovat dostatečný prostor pro přítomnost kyslíku potřebného k podporování růstu mikroorganismů,

h) ověřování simulace v pravidelných intervalech, tj. pro každou směnu a pro každý typ přípravku, výrobní linku a kombinaci primárního obalu. Simulace procesu pro novou nebo rekonstruovanou výrobní linku má být provedena vždy před zahájením výroby po provedení úspěšných validací výrobních zařízení a pomocných systémů na třech po sobě následujících simulacích s vyhovujícím výsledkem a dále pravidelně v 6 měsíčních intervalech.

i) simulace ručního plnění se účastní každý operátor provádějící aseptické postupy,

j) vhodným postupem k nalezení možného zdroje kontaminace je:

- zachycení průběhu simulace (film, video),
- uspořádání naplněných primárních obalů v chronologickém pořádku.

3.3.2. Volba živné půdy

Základními kritérii pro výběr živné půdy jsou: nízká selektivita, čirost, složení a koncentrace živné půdy, filtrovatelnost.

Živná půda má prokázat schopnost podporovat růst širokého spektra mikroorganismů jako jsou např. Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Aspergillus niger a Clostridium sporogenes.

Výběr živné půdy má vycházet z mikroflóry, která je identifikována ve výrobním prostorech (např. při kontrolách prostředí).

Růstové vlastnosti živné půdy mají prokázat schopnost podporovat růst mikroorganismů při velmi nízkých koncentracích mikroorganismů (10-100 kolonie tvořících jednotek /ml nebo i méně).

Ověření růstových vlastností má být provedeno také po ukončení doby kultivace, aby byla prokázána schopnost živné půdy podporovat růst mikroorganismů po celou dobu kultivace.

Živná půda má být čirá, aby bylo snadné vyhodnocení zákalu při případném růstu mikroorganismů.

Složení a koncentrace živné půdy má odpovídat předpisům jejího výrobce, pokud není validací ověřeno, že různé úpravy živné půdy vyžádané požadavky procesu poskytují shodné výsledky.

Živná půda má být filtrovatelná stejným druhem a typem filtru, který je používán k aseptické filtraci ve standardním výrobním postupu.

3.3.3. Podmínky pro kultivaci živné půdy

Obvyklé podmínky pro kultivaci je teplota 20- 25° C po dobu alespoň 14 dnů. Kromě těchto podmínek je alternativně používána teplota 20-25° C po 7 dnů a teplota 35° C následně po dobu nejméně 7 dnů.

Před zahájením kultivace má být obal se živnou půdou převrácen nebo jiným způsobem s ním manipulováno tak, aby bylo zajištěno že celý povrch obalu včetně uzávěru byl v kontaktu se živnou půdou.

Mikroorganismy zjištěné v obalech naplněných živnou půdou mají být identifikovány (kmen, pokud možno i druh), aby bylo možné zjistit zdroj kontaminace.

3.3.4. Vyhodnocování výsledků inkubace rozplněné živné půdy

Při kontrole mají být prohlížené obalové jednotky porovnávány s prokazatelně sterilním vzorkem naplněné živné půdy (porovnávací vzorek).

ZRUŠENO

Vzhledem k výskytu některých obalových jednotek s naplněnou živnou půdou, u kterých je obtížné jednoznačně určit zda jsou sterilní či obsahují mikrobiální kontaminaci, je potřebné aby pracovníci, kteří tuto kontrolu provádějí, byli pro tuto činnost odpovídajícím způsobem vycvičeni.

3.3.5. Interpretace získaných výsledků

Obaly s rozplněnou živnou půdou, které jsou kontaminové, mají být prověřeny zda nejsou poškozeny a zda kontaminace není způsobena netěsností systému obal - uzávěr. Tyto obalové jednotky jsou vyřazeny z hodnocení.

V souladu s již uvedeným je jako kritérium počtu kontaminovaných obalových jednotek uznáváno 0,1 % s 95% pravděpodobností.

Tato hladina je dosažena při splnění kritérií uvedených v následující tabulce.

Počet kontam	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rozpln	3000	4740	6300	7750	9150	10510	11840	13150	14430	15710	16960

Při velikosti šarže menší než 3000 jednotek je nutné dodržet kritérium alespoň 0,1 %.

Nápravná opatření:

Při překročení předepsaného limitu je nezbytné prověřit možné zdroje chyb a simulaci procesu opakovat. Je nezbytné též pověřit šarže vyrobené od poslední simulace procesu splňující předepsaná kritéria.

3.3.6. Monitoring prostředí

Je potřebné dodržovat doporučení uvedená v Doporučených postupech uplatňování správné výrobní a správné distribuční praxe v doplňku Výroba sterilních léčiv, s využitím tzv. nejhoršího případu. Je nezbytné zajistit, aby monitorování minimalizovalo možné riziko kontaminace rozplňovaných jednotek obsahujících živnou půdu.

4. Výcvik a příprava pracovníků

Výcvik a příprava pracovníků vyžaduje mimořádnou pozornost, neboť pracovníci jsou největším rizikem možné mikrobiální kontaminace. Do výcviku a přípravy mají být zahrnuti všichni pracovníci vstupující do prostor, kde jsou prováděny aseptické činnosti, včetně pracovníků vykonávajících pomocné činnosti (např. mytí, seřizování a opravy strojů a zařízení).

Pracovníci musí znát a respektovat zdroje rizik kontaminace, mají mít znalosti a dovednosti ze základů mikrobiologie, hygieny, sanitace, dezinfekce, aseptických propojení, varovných a akčních limitů kontrol prostředí a postupů oblékání.

5. Důležité faktory ve validaci aseptických výrobních postupů

5.1. Těsnost systému obal/uzávěr

Důležitým prvkem zajišťujícím požadovanou těsnost systému je validace.

Jedním z možných řešeních postupů validace je využití živné půdy. Principy tohoto postupu jsou uvedeny v Recommendations on Validation of Aseptic Processes PIC-PIC/S 1997.

Velmi důležitým prvkem ovlivňujícím těsnost systému obal uzávěr je seřízení plnicí linky a její důsledná kontrola během plnění.

5.2. Sterilizace obalů a uzávěrů

Základním požadavkem je zajistit podmínky sterilizace ověřené validací.

K nedostatkům dochází především při sterilizaci uzávěrů. Rizikovými faktory jsou nedostatečná evakuace a nedostatečný prostup tepla do sterilizační náplně při shlukování uzávěrů v průběhu sterilizace.

5.3. Čištění a sterilizace zařízení

Problematika čištění a validace je popsána v pokynu VYR-5-Obecné požadavky SÚKL na čisticí postupy a jejich validaci uveřejněných ve Věstníku SÚKL č.7/1996.

Zde je potřebné upozornit zejména na nezbytnost demontáže některých součástí výrobních zařízení (o-kroužky, těsnění) před zahájením vlastního čistíciho postupu. Nedostatky ve sterilizaci zařízení jsou způsobené pomalým prohříváním některých pomůcek (filtry, hadice, housingy), nenasycenou párou nebo nedostatečně účinnou

ZRUŠENO

evakuací.

V systémech SIP a CIP je nezbytné odhalit a odstranit mrtvá místa, která způsobují, že neprobíhají standardně čistící postupy a dochází k pomalejšímu prohřívání některých míst.

5.4. Filtrace

Kontrola neporušenosti filtrů má být prováděna v souladu s údaji získanými při validaci. Při filtraci má být dodržována rychlost toku a tlakový rozdíl, které byly ověřeny při validaci a nemá být překročena maximální tlaková ztráta doporučená výrobcem filtrů.

5.5. Údržba a kontrola zařízení

Rizikovými faktory vyžadujícími pozornost je zejména pravidelná kontrola těsnění a o-kroužků u provozním tanků. U tanků ze skla může dojít po opakovaných sterilizacích k porušení těsnosti tanků.

Všechny tanky mají být pravidelně kontrolovány z hlediska těsnosti (vakuový nebo tlakový test).

6. Zkoušky na sterilitu

Je potřebné porovnávat výsledky opakovaného zkoušení na sterilitu u přípavků vyráběných za aseptických podmínek a sterilizovaných v konečných obalech.

Typickým příkladem, kde může zkouška na sterilitu odhalit problém, je poškozený o-kroužek u tanku, ve kterém je uložen aseptický nerozplněný produkt.

7. Prověřování nedostatků a nápravná opatření

Mikroorganismy identifikované při kontrolách prostředí mají být porovnávány s databází mikroorganismů zjištěných v posledním období v simulačních testech a zkouškách na sterilitu. Cílem tohoto prověřování je určit možné zdroje kontaminace.

Mají být prověřovány záznamy o výrobě šarže, včetně výsledků zkoušek integrity u filtrů, záznamů o průběhu sterilizace, kalibracích, kritické systémy (vzduchotechnika, stlačený vzduch, vodní systémy, pára) z hlediska provedených změn, rekvalifikací a akceptačních kritérií pro tyto změny.

Dále mají být kontrolovány záznamy o tréninku všech pracovníků podílejících se na činnosti v čistých prostorech, postupy čištění a dezinfekce, možné odchylky, přerušení a opravy před a během simulace procesu, další průkazné materiály o průběhu simulace procesu (video, fotografie) s cílem nalezení odchylek od předepsaného průběhu postupů.

O prověřování nedostatků mají být pořizovány záznamy obsahující:

a) popis jevu,
b) všechny systémy, které byly prověřeny,
c) závěrečné vyhodnocení a s ním související dokumentace,
d) vyhodnocení potenciálního vlivu na předchozí vyráběné šarže,
e) přijatá nápravná opatření,
f) výsledky dalších simulací procesu byly-ly prováděny,
g) podpisy odpovědných pracovníků za výrobu, kontrolu a jištění jakosti.

8. Dokumentace

Dokumentaci postupu simulace lze rozdělit do 3 skupin.

I. Předpisová dokumentace popisující všechny kroky simulace, např. přípravu media, sterilizační postupy, časové intervaly pro uchovávání sterilních materiálů.

II. Validační protokol, který stanovuje rozsah a postup ověřování a obsahuje:

a) identifikaci procesu simulace,
b) identifikaci výrobního prostoru, kde bude simulace prováděna,
c) identifikaci výrobní linky a použitého výrobního zařízení,
d) druh použitých naplněných obalových jednotek (včetně uzávěru),
e) počty a typy zásahů do linky a přerušení v průběhu simulace procesu,
f) počet pracovníků účastnících se simulace procesu,

ZRUŠENO

g) použitá živná půda,
h) objem živné půdy rozplňované do primárního obalu,
i) identifikace inkubátorů, doby a teploty inkubace,
j) rozsah mikrobiologické kontroly prostředí prováděný během simulace procesu,
k) vzor používaného záznamu o výrobě šarže,
l) akceptační limity pro všechny prováděné simulace,
m) popis dokumentace vyžadované pro zprávu o výsledcích simulace procesu,
n) požadavky na růstové vlastnosti živné půdy.

III. Zpráva o výsledcích simulace

a) záznam o výrobě šarže (obdoba záznamu o výrobě skutečné šarže přípravku). Součástí záznamu o výrobě šarže jsou následující informace:
   - dokumentace postupů čištění a sterilizace,
   - cílené zásahy prováděné během plnění,
   - typy a časové intervaly,
   - počet obalových jednotek použitých pro plnění,
   - počet naplněných obalových jednotek,
   - počet inkubovaných obalových jednotek,
   - počet kontaminových obalových jednotek,
   - počet obalových jednotek vyřazených z hodnocení (poškozené obaly, poškozené uzávěry),
   - výsledky zkoušek růstových vlastností použité živné půdy.
b) závěrečná zpráva obsahující sumarizaci dat ze záznamu o výrobě šarže a výsledky kontroly prostředí,
c) závěr z pohledu akceptovatelnosti výrobního procesu a zařízení.

9. Revalidace a kontrola změn

Kromě časových intervalů uvedených pro revalidace v kapitole 3.3.1. tohoto pokynu je simulace opakována před uplynutím stanoveného časového intervalu v případech, kdy dochází k takovým změnám, že původní validace je neplatná. Příklady těchto změn jsou:

a) výrazná změna zařízení nebo primárních obalů,
b) úprava vzduchotechniky, která potenciálně ovlivňuje kvalitu a směry proudění vzduchu v aseptickém prostoru,
c) výrazné změny v pracovnících nebo zavedení druhé nebo třetí směny,
d) výrazné změny postupů.

Dalšími faktory, které vyžadují revalidaci jsou:

e) nežádoucí trendy nebo nevyhovující výsledky při kontrolách prostředí (překročení akčních limitů),
f) zvýšený počet nevyhovujících výsledků zkoušek na sterilitu.

10. Literatura

1. ISO TC 196 Comittee Draft 13408.2 Aseptic Processing of Health Care Products 1995
2. The Use of Simulation Tests in the Evaluation of Processes for the Manufacture of Sterile Products, Parenteral Society UK 1993
3. PDA Technical Report No. 22 Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products, September 1996
4. Recommendations on Validation of Aseptic Processes PIC-PIC/S 1997.

ZRUŠENO