

Текуща Добра Производствена Практика (CGMP) при Стерилни Лекарствени продукти приготвяни при асептични условия

Проф. Светла Богданова, дфн
Кат.Технология на лекарствата с биофармация
уч.2005/2006 год.

На база Европейска фармакопея 5

Парентерални ЛФ-и - стерилни ЛФ-и, предназначени за прилагане чрез инжектиране, венозна инфузия или имплантиране в човешко или животинско тяло

Инжекционни ЛФ-и

Стерилни разтвори, емулсии или суспензии. Приготвят се чрез разтваряне, емулгиране, суспендиране на ЛВ и ПВа във вода, подходящ неводен носител, (нестерилни ако е оправдано) или смес от тях.

Инфузионни разтвори

Стерилни водни разтвори или М/В емулсии в големи обеми, обикновено са изотонични. Не съдържат консерванти

Концентрати за инжекционни/инфузионни р-ри

Стерилни разтвори, които се разреждат до определен обем преди прилагане

Прахове за.....

Стерилни прахове в съответна крайна опаковка, които след разклащане с предписан обем стерилен носител образуват бързо или бистър без механични онечиствания разтвор или еднародна суспензия. Последните отговарят на изискванията за инжекционни или инфузионни ЛФ-и. Лиофилизирани продукти за парентерално приложение спадат към тази група

Импланти

Стерилни твърди препарати с подходяща форма и големина за имплантиране. Освобождават ЛВ за продължителен период. Всяка доза е в единична стерилна опаковка

Гели за инжектиране

Стерилни гели с подходящ вискозитет гарантиращ изменено освобождаване на ЛВ на мястото на инжектиране



1
Специфика на парентералните форми - сравнение с разтвори, суспензии, емулсии, прахове за други пътища на приложение

Лекарствените вещества са с оптимално висока степен на чистота

Разтворителите и носителите отговарят на специални стандарти за чистота и др. специфични свойства, за да са безопасни след инжектиране

Помощните вещества - буфери, стабилизатори и антимикробни консерванти трябва да отговарят на съответните указания за случаите, когато могат или не трябва да бъдат използвани.

Специфика на парентералните форми

2

Парентералните продукти трябва да са винаги **стерилни и апиrogenни**

Парентералните разтвори трябва да отговарят на фармакопейните стандарти за **съдържание на механични частици**

Приготвят се в **помещения** с контролирани фактори на околната среда и **асептичност**

Специфика на парентералните форми

3

Процесът на приготвяне изисква:

- квалифициран персонал с опит
- адекватни работни помещения
- подходящи производствени мощности, които трябва да се почистват и стерилизират лесно
- адекватни предпазни мерки, за да се минимизира биотовара преди стерилизация
- валидирани техники за всички критични етапи от производството
- наблюдение на околната среда и техники за проверки по време на процесите

Специфика на парентералните форми

4

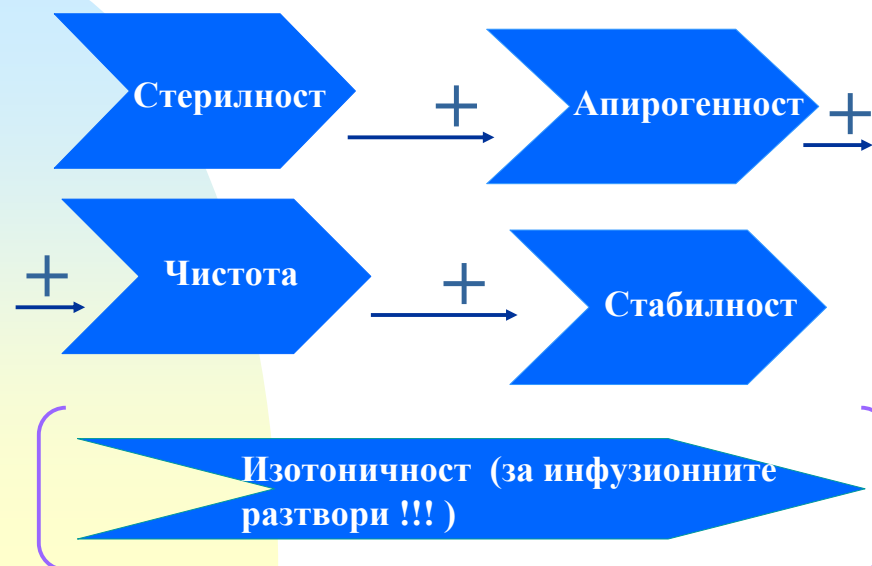
Опаковат се в специални **херметично затворени опаковки с или без запушалка** от високо качествен материал. Прилага се специфичен контрол за херметичност и стерилност.

Всяка опаковка се пълни с **по-голям от обявения, отговарящ на съответната доза за инжектиране, обем**

Етикетирането става съгласно специфични указания

Стерилните прахове за разтвори или суспензии най-често се приготвят чрез лиофилизация или сушене чрез замръзване

Основни изисквания към парентералните ЛФ-и



Основни термини и дефиниции

Деконтаминация - химичен или физичен процес на обработка на предмети (инструменти, апаратура, помещения и др.), при който се постига унищожаване на патогенни микроорганизми.

Почистване - процес на отстраняване на видим прах, мръсотия и т.н. Провежда се със сапун, детергенти или ензимни продукти. Задължителен етап преди дезинфекция и стерилизация.

Дезинфекция - Процес на унищожаване на някои патогени, **но не и бактериалните им спори!!**

Асептични условия - контролиран процес или условия, при които нивото на микробно замърсяване се намалява до степен, че по време на производството в лекарствения продукт не попадат микроорганизми. Терминът описва “привидно” стерилно състояние.

Eur.Pharm., 5.5.1

“Целта на производствения процес при асептични условия е да се поддържа стерилността на продукт, който е съставен от предварително стерилизирани компоненти. Това се постига при създаване на условия и помещения предназначени за предотвратяване на микробно замърсяване.

За да се поддържа стерилността на компонентите и продукта по време на производството, вниманието трябва да се насочи към:

- околната среда
- персонала
- критичните повърхности
- стерилизация на опаковки/запушалки и процедурите на пренасяне
- допустимия максимално дълъг период преди пълнене на продукта в първичната опаковка...”

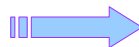
21CFR (Code of Federal regulations)

“...Асептичното производство включва:

- лесно почистващи и дезинфекциращи се подове, стени, тавани с гладка, твърда повърхност
- контрол на температура и влага
- доставка на въздух филтриран през пре-филтър и високо ефективен филтър за частици при създаване на положително налягане
- система за наблюдение на условията на околната среда
- система за почистване и дезинфекция на помещения и съоръжения
- система за контрол на асептичните условия за всяко съоръжение...”

Стерилизация - процес, при който се унищожават или отстраняват напълно всички всички форми на микробен живот (т.е. унищожават се всички видове микроорганизми и спори - бактерии, вируси, фунгии, протозоа). Стерилизационният цикъл трябва да се осъществява така, че вероятността от преживяемост на нативна микрофлора да не е по-голяма от 1 клетка в 1 милион единици материал за стерилизация (10^{-6} вероятност за нестерилност).

Методи за стерилизация



Пирогенни вещества, ендотоксини, апиrogenност

Пирогените са продукти от метаболизма на микроорганизми - бактерии, плесени, вируси, *но и синтетични вещества*.

Пирогените, които се отделят от грам (-) микроорганизми са много мощни - наричат се **ендотоксини**.

Като структура представляват липополизахариди или липопротеини.

Повишават температурата, предизвикват тръпки, болки, кожин вазоконстрикции, повишаване на кръвното налягане, в тежки случаи - леталитет.

Изключителна термоустойчивост - 250°C за 30 -40 минути

Разушават се след окисление - например, с $KMnO_4$ в присъствие на BaO - превръщат се в газове или твърди нелетливи продукти

Производство на стерилни лекарствени продукти

- **Философия:** то е обект на **специфични изисквания**, които целят минимизиране риска от:

- микробно замърсяване
- замърсяване с частици
- замърсяване с пирогени

Важно изискване е използване само на обучен **персонал** с доказани умения, обученост и съответно адекватно поведение

Изключително значение има

Осигуряване на качеството (Quality Assurance) чрез стриктно прилагане на: старателно установени и валидирани техники и производствени методи

Регулаторни документи за създаване и прилагане на CGMP



- 21 Code of Federal regulations (CFR), parts 210 and 211, CGMP за стерилни лекарства и биологични продукти, произвеждани при асептични условия (U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER, ORA, август 2003, Проект)
- Указания за ДПП на Европейската комисия (EC Guide to GMP, revision to Annex 1), септември 2003
- WHO Technical Report Series, No.902, 2002

CGMP-правила

Дефиниция

Комплект от текущи, научно издържани методи, практики или принципи, които **се прилагат и документират** при създаване и производство на лекарствения продукт, за да се осигури постоянно производство на безопасни, чисти и ефикасни продукти

Какво включват CGMP ?

- ➔ адекватна документация/записи
- ➔ наблюдение на околната среда
- ➔ подготовка на апаратурата/калибриране
- ➔ проектиране на помещенията/съвместимост на операциите
- ➔ обучение на персонала/издаване на сертификати
- ➔ контрол на производството и процесите
- ➔ качествен контрол/осигуряване валидиране

Къде и кога се прилагат CGMP?

- ➔ производствен процес
- ➔ съоръжения/домакинство
- ➔ осигуряване на микробна чистота или стерилност/валидиране
- ➔ Програми за Контрол на качеството/осигуряване на качеството (QC/QA)
- ➔ системи/инфраструктура
- ➔ документация

Стерилни лекарствени продукти - Общи съображения

1. Производството им трябва да се извършва в специфично дефинирани чисти зони, влизането на персонал и/или вкарването на машини и материали, в които да се осъществява само през въздушни шлюзи. Чистите зони трябва да се поддържат съгласно определени стандарти за чистота и в тях да се доставя само филтриран през филтри с определена ефективност въздух.
2. Различните операции за подготовка на опаковки, запушалки и др., производството на продукта, пълненето и стерилизацията трябва да се провеждат в различни зони (вж. класификацията на 4-те зони!) на чистата зона.
3. Производствените операции се делят на: операции за продукти подлагани на крайна стерилизация и продукти, които се произвеждат асептично на някои или всички етапи от производствения процес.

Технически съображения за създаване и прилагане на CGMP в зависимост от:



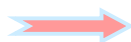
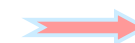
Производство на стерилни
лекарствени продукти без
крайна стерилизация

Производство на стерилни
лекарствени продукти с
крайна стерилизация

Сгради и помещения

21 CFR 211.42(b) - Code of Federal Regulations

Сградите и помещенията трябва да са проектирани и изпълнени така, че да предотвратяват замърсяване т.е. да осигуряват безпрепятствено движение на компонентите, опаковките, запушалките, материалите и лекарствените продукти







Диаграма за последователността на операциите в производствения процес на парентерални лекарствени форми


Помещения



Всичките повърхности трябва да са гладки, непроницаеми, без пукнатини, да улесняват санирането и дезинфекцията.

-  Не трябва да има ниши, изискване към таваните!!!
-  Вратите - да не са тип "плъзгащи"
-  Тръби, тръбопроводи и др. подобни трябва да се инсталират така, че да не образуват ниши, незапушени отвори и трудни за почистване повърхности.
-  Мивки и водоотводни тръби не се поставят в зони А/В!!!






Изисквания към помещенията за преобличане и за измиване на ръцете - конструират се като въздушни шлюзове с подаван филтриран въздух, с различни площадки, последната е с качествата на зоната, към която води.


Двете врати на въздушния шлюз да не се отварят едновременно - наличие на вградена сигнална система!

Подаваният филтриран въздух трябва да поддържа положително налягане и въздушен поток съответстваща на зона с по-ниска степен на чистота. В съседните помещения от други зони трябва да се поддържа разлика във въздушното налягане от 10 - 15 паскала - необходимост от индикатори!!!



Трябва да има сигнална система, която да предупреждава за нередност в доставянето на въздуха.





Съоръжения





Съгласно правилата, съоръженията за производство при асептични условия трябва да бъдат в отделни контролирани зони с различно качество на въздуха.




Между зоните А и В не трябва да минава конвейрна линия, освен ако лентата не се стерилизира непрекъснато





Съоръженията, окомплектоването и експлоатацията им трябва да са проектирани и инсталирани така, че операциите, поддръжката и поправките да се извършват извън чистите зони. Ако се изисква стерилизация и където е възможно, тя се извършва след окомплектоване на съоръжението.



Съоръженията трябва да са произведени от материал, който не влиза във взаимодействия с компонентите, материалите и лекарствените продукти.





Съоръженията и пособията трябва да се почистват, поддържат и санират през съответни интервали от време, за да се предотврати лошо функциониране или замърсяване, водещи до промяна на безопасността, идентичността, концентрацията, качеството или чистотата на лекарствения продукт.




Съоръженията за получаване и разпределение на вода трябва да се проектират, конструират и поддържат така, че да доставят вода със съответно качество.


Водата за инжекции трябва да се получава, съхранява и подава така, че да се предотвратява микробен растеж - например, при постоянна циркулация и температура над 70°C.



Всички съоръжения - стерилизатори, системи за обработване и филтрация на въздуха, въздушни вентили и газови филтри, системи за обработка, съхранение и разпределение на вода трябва валидирано и планово да се поддържат!!!!

Работа с машини, които извършват няколко операции в един непрекъснат процес: формуване на пластмасови опаковки от съответен термопластичен гранулат, пълнене с лекарствения продукт и запояване.

 Задължително към машината се монтира (в среда С) ефективен за зона А въздушен филтър и облекло на персонала, осигуряващо свойствата на зони А/В.

 **Изисквания по отношение на:** дизайн, квалификация на персонала, валидиране и възпроизводимост на почистването и стерилизацията на място, фоновата среда, в която е машината, обучение на оператор и вид облекло, намеси в критичната зона на машината, което включва всяко предварително асептично комплектоване преди пълненето.

Производство на стерилни лекарствени форми

Осъществява се в т.нар. **чисти зони:**



Критични зони

Поддържащи зони

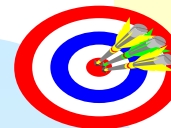
Те се проектират и изпълняват така, че да отговарят на съответни **микробиологични стандарти** и **стандарти за големина на частиците във въздуха**, които зависят и се определят от съоръженията, компонентите, продуктите и операциите, които ще се извършват в тях, броя персонал.

Квалифицирането и оценяването на зоните става при **статични и динамични условия !!!**

Производство на стерилни лекарствени продукти с крайна стерилизация

Пълнене и запояване на опаковките при условия на околната среда от високо качество, които осигуряват минимално микробно замърсяване по време на процесите и предопределят ефективността на крайната стерилизация на лекарствения продукт в съответната първична опаковка

Производство на стерилни лекарствени продукти без крайна стерилизация



 Риск от грешки!!!

Произвеждат се при асептични условия като лекарственият продукт, опаковките и запушалките предварително и поотделно се стерилизират по подходящ метод, след което се комплектоват. Например, стъклени опаковки - със суха топлина, каучуковите запушалки - с влажна топлина, течните ЛФ-и се подлагат на бактериално филтруване.

Пълненето и запояването става в среда с изключително високо качество.

Асептичното приготвяне включва много променливи фактори на влияние, крие възможности за грешки и задължително изисква **валидиране и контрол**

Мониторингова програма за оценка съответствието на качеството на въздуха с класификацията на чистите зони

При състояние на "покой", без персонал

(Машините се пускат в действие и процесите се извършват в отсъствие на работещ персонал)

При "динамични" условия

(процесите се извършват в присъствие на работещ персонал)

Зоните трябва да се наблюдават по време на работа и контролира съдържанието на частици във въздуха на зоната. Сигнални и действащи граници трябва да бъдат установени за мониторинга на микробното и с частици съдържание.

При асептични операции -чест мониторинг чрез прилагане на - седиментационен тест, контактен тест, анализ на проби от въздуха , повърхностите, персонала.

Задължителен мониторинг на повърхностите и персонала след осъществяване на операции с висок риск!!!

Класификацията на чистите зони се прави въз основа на изискуемите характеристики на околната среда !!!

Зона	В състояние на "покой" без персонал (b)		В "динамично" състояние с персонал (b)	
	Допустим	максимален	брой частици/m3 равен или над: (a)	
	0.5µm (d)	5 µm	0.5µm (d)	5 µm
A	3 500	1(e)	3 500	1(e)
B (c)	3 500	1(e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	Не се дефинира (f)	Не се дефинира (f)

!!!Другите характеристики - температура и RH зависят от лекарствения продукт и вида на операциите

Препоръчителни граници на микробно онечистване (a) в чистите зони по време на извършваща се операция

Зона	Проба въздух cfu/m3	Плаки за утаяване (диам.90mm), cfu/4 часа (b)	Контактни плаки (диам.55mm) cfu/тарелка	Печат върху ръкавица с 5 пръста cfu/ръкавица
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) средни стойности; (b) индивидуални плаки могат да бъдат изложени за по-малко от 4 часа

*CFU/m3 - colony-forming units per cubic meter

Зона А – локална зона за извършване на операции с най-висок риск. Например, пълнене, запояване, осъществяване на асептични свързвания и др. Условия на ламинарен въздушен поток със скорост около $0.45 \text{ m/s} \pm 20\%$

Зона В – фон на зона А, асептично приготвяне и пълнене

Зона С и D – извършват се по-малко критични операции

Степента на чистота в зони В, С и D се постига чрез смяна на въздуха – най-малко 20 промени/час, в зависимост от размера на помещенията, съоръженията, броя работещ персонал.

(a)

За мониториране на концентрацията на частиците в Зона А и В трябва да се използва измерваща система с непрекъснато действие, минимален обем на пробата - 1 m^3

(b)

Отчитането в състояние на “покой”, без персонал, да става след предварително 15 - 20 мин.очистяване на въздуха. Условията за зона А (при динамични условия с персонал) трябва да се поддържат непосредствено до мястото на производство на продукта (особеност при операция “пълнене”)

(c)

За да се постигнат нормите за Зони А, В и С трябва да се съобразяват размерите на помещенията, машините и броя на персонала. Задължително въздушната система да завършва с HEPA- филтър

d

Нормите за допустим максимален брой частици отговарят приблизително на класовете за чистота по EN/ISO 14644-1 при размер на частицата $0.5 \mu\text{m}$

e

Зоните да са свободни от частици с размери $\geq 5 \mu\text{m}$. Тъй като е невъзможно да се покаже отсъствието на частици със статистическа значимост, се поставя норма - 1 частица/ m^3 . При окачествяването на зоните трябва да се покаже, че тяхната чистота се поддържа в определени граници.

f

Изискванията и границите, нормите зависят от вида на операциите, които се провеждат в тях

Класификация на въздуха (по FDA, USA)

Чиста зона (0.5 Qn/ft^3)	ISO** Обозначение	$\geq 0.5 \mu\text{m}$ частици/ m^3	Нива на микробиологично активен въздух cfu/m^3	Нива – седиментационен тест с петри (диам.90mm; $\text{cfu}/4$ часа)
100	5	3 520	1	1
1000	6	35 200	7	3
10 000	7	352 000	10	5
100 000	8	3 520 000	100	50

* $\text{ft}^3 = \text{cu ft} = \text{кубичен фут} = 28.31 \dots \text{dm}^3$

**ISO 5 = Class 100 \approx Зона А (EU)

Класификационни системи за чисти зони – сравнително представяне

ЕС СЗО	САЩ	ISO/TC (209)
Зона А	Клас 100	5
Зона В	Клас 100	5
Зона С	Клас 10 000	7
Зона D	Клас 100 000	8

Изборът на зона се прави от производителя в зависимост от природата на операцията, която трябва да се извърши и след валидиране.

Определянето на съответната околна среда, зона за даден процес, както и на времето, за което операцията трябва да се осъществи, трябва да се основава на установения микробен товар.

Зона

Примери на операции при лекарствени продукти не подлежащи на стерилизация

A	➡	Асептично приготвяне и пълнене
B	➡	Фонова среда на зона А
C	➡	Приготвяне на разтвори, които ще се филтруват
D	➡	Трежиране на машинните детайли след измиване

Зона

Примери на операции при лекарствени продукти подлежащи на стерилизация

A (a)	➡	Пълнене на лекарствени продукти, когато рискът е особено висок
B	➡	Фонова среда на зона А
C	➡	Приготвяне на разтвори, когато рискът е особено висок. Пълнене.
D	➡	Приготвяне на разтвори и подготовка на съставки за последващо пълнене

^(a) Въздушният поток е ламинарен и се движи със скорост от 0.36 - 0.54 m/s (за шкафове -по-ниски!). Ламинарността трябва да се докаже и валидира

Работа в изолатор

- Изолаторът и фоновата среда (обикновено е зона D) трябва да бъдат така създадени и прилагани, че да осигуряват качеството на въздуха в съответните зони. С тази технология се ограничава човешката намеса и намалява риска от околната среда за асептично приготвяните продукти.
- Задължително се валидират - критични фактори са, напр. Качество на въздуха вътре и вън от изолатора, санирането, процесът на пренасяне, целостта на изолатора.

I ← Продукти, които се стерилизират

- Подготовката на машинните детайли и продуктите трябва да се извършва в зона D.
- Ако продуктът е рисков или много високо рисков по отношение на микробно замърсяване (например, поддържа микробно развитие или престоява по-дълго преди да се стерилизира и др.) приготвянето му става в зона C.
- Пълнене - също в зона C. Но ако има висок риск - например, операцията "пълнене" е бавна или опаковките са широкогърлени или се изисква време преди да бъдат запоеани, то пълненето става в зона A във фоновата среда C. Пълнене на унгвенти, кремове, суспензии и емулсии се извършва в зона C.

II ← Продукти, които не се стерилизират - асептично приготвяне

- С измитите части на машината се оперира в зона D.
- Със стерилните суровини и пособия, независимо, че в процеса се включва и бактериална филтрация, трябва да се работи в зона A и фоновата B среда.
- Приготвянето на разтворите става в зона C ако следва бактериална филтрация или в зона A, ако разтворите не се филтрат. Стерилните мази, емулсии, суспензии се приготвят и пълнят в зона A.
- Пълнене на асептично приготвените продукти става в зона A с фоновата среда B. Това важи и за запушването на флаконите с лиофилизирани продукти
- Приготвяне и пълнене на стерилни унгвенти, кремове, суспензии, емулсии става в зона A с фоновата среда B.


Технологични процеси



Трябва да се вземат мерки за предотвратяване на замърсяване на всички технологични стадии преди стерилизацията.


Валидирането на асептичните технологични схеми трябва да включва провеждането на **симулиращ технологичния процес тест с хранителна среда**. Тя се избира в зависимост от вида на лекарствената форма, селективност, прозрачност, концентрация, подходящост за стерилизация.








Тестът се провежда последователно три пъти в една работна смяна. Повтаря се 2 пъти годишно с достатъчен брой опаковки за получаване на валидна оценка.


Оценка - нулев микробен растеж, но се допуска и **степен на замърсяване по-малка от 0.1% при 95% достоверност.**






Водните източници, съоръженията за преработка на вода и обработената вода се проверяват редовно за химични и биологични замърсявания и при целесъобразност за ендотоксини




Движенията и активността на работещите трябва да са малко, целенасочени и умерени особено в асептичните зони, за да се избегне разпръскване на частици и микроорганизми. Температурата и влажността не трябва да са високи поради природата на облеклата на работещите.






В спецификациите на суровините трябва да има изисквания за микробно качество.



Интервалът между измиването и сушенето и стерилизацията на детайли (части), опаковки и апаратура както и между тяхната стерилизация и употреба трябва да е минимално и съобразено с условията на съхранение




Времето между началото на приготвянето на разтвора и стерилизацията или бактериалната филтрация трябва да е минимално и съобразено със състава на разтвора и указания метод за съхранение.




Преди стерилизация трябва да се определи биотова-ра. Трябва да се определят работни граници за замърсяване непосредствено преди стерилизацията, които да са свързани с ефикасността на метода на стерилизация. При необходимост се доказва и апиrogenност. Всички инфузионни разтвори трябва да се филтруват през бактериален филтър непосредствено преди пълнене.

Не се допуска асептична дейност с опаковки или материали, които отделят влакна.



Части, опаковки, апаратура и всички други предмети, необходими за асептична работа в чистата зона трябва да се стерилизират и да се прехвърлят в зоната чрез специална процедура и приспособления, така че да не се допусне замърсяване.

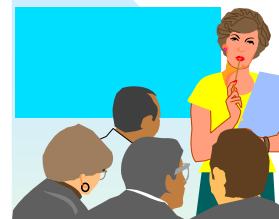




Ефикасността на всяка нова процедура трябва да се валидира, а валидирането след това да се повтаря през определени интервали, когато в даден процес или апарат се направи някаква значима промяна.



Персонал



Необходимият персонал в чистите и особено критичните зони да е сведен до минимум

Непрекъснато специализирано обучение вкл. и по отношение на хигиената и основни практически важни микробиологични знания

Високи хигиенни стандарти за персонала, проверки на здравословното състояние - миене, смяна на облеклото (съгласно описана процедура), без грим, бижута, часовници

Облеклото да съответства на зоната и процесите, които работникът извършва



Облеклото (не трябва да отделя влакна или частици), което е **Задължително** за съответната зона:

Зона D

Косата и/или брадата са покрити. Носи се предпазващо облекло и подходящи обувки или калцуни

Зона C

Косата и/или брадата са покрити. Гаширизон или облекло от 2 части (панталон), с пристегнати над китката ръкави и висока яка. Използват се подходящи обувки или калцуни



Зона A/B

Покривалото за косата трябва да е пъхнато в яката на облеклото. Носи се маска и неопудрени стерилизирани каучукови ръкавици (те затискат ръкавите) и стерилизирани или дезинфекцирани обувки, в които се напъхват крачолите на панталона.

Облеклото и съответните аксесоари се стерилизират или съответно дезинфекцират и изхвърлят след завършване на работната сесия.

Облеклото за чистите зони трябва да е чисто (специални перални!) и да се обработва така, че да не събира допълнителни замърсители. (Писмени инструкции!!!!)

Саниране, почистване



Изключително значение. Осъществява се съгласно писмена програма.

Ако се използват дезинфектанти - те трябва да са няколко вида. Внимание!! - ако е необходимо разреждане, допустимо съхранение на разтворите само за определен кратък период от време

Задължителен мониторинг, за да се докаже отсъствие на резистентни видове. Да не се използва УВ светлина вместо химическа дезинфекция!!!

Дезинфектантите и детергентите за зони А и В, трябва да са стерилни !!!



Дезинфектантите и детергентите трябва да се наблюдават за микробно замърсяване.



Задължителен мониторинг, за да се докаже отсъствие на резистентни видове. Резултатите от мониторинга трябва да се вземат предвид при разглеждане на документацията на съответната партида преди освобождаването ѝ.



Допуска се фумигиране за редуциране на микробното заразяване на трудно достъпни места.

Стерилизация

Всеки стерилизационен процес трябва да се валидира и резултатите документират. Внимание! - когато методът не е в Eur.Ph. или лекарственият продукт не е разтвор.

Предпочита се топлинна стерилизация

Предварителни доказателства за подходящост на метода и ефективност във всички части на партидата - физични измервания и биологични индикатори.

Валидирането се потвърждава през определени интервали - напр. 1 година или при значими промени в апаратурата.



Ефективната стерилизация означава проектиране и извършване на процеса, така че цялото количество лекарствен продукт да се подлага на необходимата обработка - валидиране на **количеството** на партидата за стерилизация



Биологични индикатори - за допълнителен мониторинг на процеса. **Внимание!** - да не се предаде от тях микробно заразяване!!!





Особено внимание за обозначаване (**наименование, партиден номер, индикация за извършена стерилизация**) и отделно съхранение на стерилизираните продукти, части, материали от нестерилизираните



Задължително се правят записи на стерилизационния процес. Те задължително са част от процедурата за освобождаване на гоотвата партида.



Стерилизация с топлина

За всеки стерилизационен цикъл пишещо устройство трябва да чертае с необходимата точност графичната зависимост време/ температура. При валидирането се определят местата за мерене на температурата



Могат да се използват химични и биологични индикатори, но **физичните измервания са задължителни.**



Стерилизацията се отчита след изтичане на достатъчно време (индивидуално за всеки продукт), необходимо за постигане на необходимата температура в цялото количество в стерилизатора.



Внимание! - опасност от заразяване във фазата на охлаждане. Охлаждащата течност или газ трябва да са предварително стерилизирани



Стерилизация с влажна топлина

Осъществява се при определена температура и налягане. Контролният инструмент трябва да е независим от записващото устройство и инструмента за мониторинг. Ако контролът и мониторингът се извършват автоматично е необходима валидация, за да се осигури спазване на критичните изисквания за процеса. Необходимост от проверка на херметичността на камерите



Предметите, които трябва да се стерилизират се обвиват в материал, който позволява отстраняване на въздуха и проникване на водната пара и предпазва от замърсяване след края на процеса.





Всички части на товара в автоклава трябва да са в контакт с водната пара при съответната необходима температура и за необходимото време

Водната пара трябва да е с подходящо качество и да не съдържа примеси, които биха предизвикали замърсяване на лекарствения продукт

Суха топлина

Процесът трябва да включва циркулация на въздух в съответен шкаф и да се поддържа положително налягане, за да не се допусне навлизане на нестерилен въздух.

Въздухът трябва да преминава задължително през HEPA- филтър. Ако процесът се използва и за отстраняване на пирогени, задължително във валидирането се включва тест за ендотоксини.

Стерилизация чрез радиационно облъчване

Използва се предимно за чувствителни спрямо топлина материали и продукти.

Задължително се доказва експериментално **подходящостта на метода** във връзка със стабилността на материала за стерилизиране.

УВ-облъчване не е подходящ като метод за стерилизация

По време на процеса се измерва радиационната доза - индикатори дозиметри. Последните се поставят в материала за облъчване. Тяхната абсорбция трябва да се отчита в кратък период от време след излагане на материала на облъчване.

Могат да се използват допълнително и биологични индикатори

Процедурите по валидиране трябва да вземат предвид и ефекта на промяните в плътността на опаковките.

Особено внимание!!! Опасност от смесване на облъчени и необлъчени материали. Върху опаковките като отличителни знаци могат да се поставят цветни, чувствителни на облъчване дискове.

Цялата радиационна доза се разпределя в предварително определен интервал от време.

Стерилизация с етиленоксид

Трябва да се прилага само, когато други методи са неприложими !!!

Валидирането на процеса трябва да показва, че продуктите не се повреждат и че условията и времето осигуряват ефективна дегазация

За ефективността е много важен директния контакт на газа с микробните клетки - неефективност ако микробите са във вътрешността на материала. Значение на опаковката!!!

Преди контакта с газа, материалите трябва доведени до равновесие с изискуемите влажност и температура

Всеки стерилизационен цикъл се следи с биологични индикатори. Информацията става част от запис на партидата

За всеки стерилизационен цикъл трябва да се прави запис на времето за завършване на цикъла, налягането и температурата (регистрация с пишещо устройство), влажността в камерата, както и на концентрацията на газа и общото използвано количество

След стерилизация, материалът се съхранява при контролирани условия на вентилация, за да се намали до определено ниво количеството на остатъчния газ и реакционните продукти. **Този процес се валидира !!!**

Бактериална филтрация

Използва се, когато продуктите не могат да се стерилизират в първичната си опаковка.

Става през филтър с **размер на порите под 0.22 μm** в предварително стерилизирана опаковка.

Внимание!!! - Не се отстраняват вируси или микоплазми

Поради съществуващия риск от неефективност се препоръчва **повторно филтруване**, непосредствено преди пълнене, през филтър задържащ микроби. Пълненето трябва да се прави много бързо след филтрацията.

Филтрите не трябва да отделят влакна, частици. Не трябва да взаимодействат с продукта

Трябва да се потвърждава целостта на филтъра преди и след филтруване - метод "bubble point", дифузионен ток или издържане на приложено налягане. Времето за филтруване и разликите в налягането, които се използват се определят при валидирането на процеса. Целостта на критичните газовите и въздушни вентилни филтри се проверява задължително след употреба.

Един и същ филтър да не се употребява за повече от 1 работен ден освен ако не е валидирана друга възможност

Следващи процеси на затваряне и инспекция за механична чистота



Опаковките се затварят по съответни валидирани методи. Тези, които се запояват, например, стъклени или пластмасови ампули, се изпитват за 100%-на цялост.



Опаковките, които се затварят под вакуум се изпитват за запазване на вакуума след предварително определен период от време.



Затворените опаковки се изпитват индивидуално (осветление, фон, персонал) за външни, механични онечиствания или др. дефекти. При други методи е необходимо валидиране и периодична проверка на машината.

Контрол на качеството



Тестът за стерилност на крайния продукт трябва да бъде последна мярка в серията от мерки приложени, за да се осигури стерилност!!!



В случаите, когато е разрешено параметрично освобождаване т.е. без тест за стерилност на крайния продукт, трябва да се обърне специално внимание на валидирането и мониторинга на целия производствен процес!!!



Пробите, които се вземат за проверка на стерилността трябва да са представителни за цялата партида и трябва непременно да включват проби от части на партидата, които са най-рискови за заразяване, например:

- а. За асептично напълнени продукти - вземат се проби, които са напълнени в началото и в края и след някаква значима намеса,
- б. За продукти, топлинно стерилизирани в крайната си първична опаковка - трябва да се вземат проби и от потенциално най-студената част на товара



- Regulated by 21 CFR 210 & 211
 - ☞ Definition
 - ☞ A set of current, scientifically sound methods, practices or principles that are implemented and documented during product development and production to ensure consistent manufacture of safe, pure and potent products.

ELEMENTS OF CGMP

- Adequate documentation / records
- Environmental monitoring
- Equipment qualification / calibration
- Facility design/operations compatible
- Personnel training / certification
- Production and process controls
- Quality control / assurance
- Validation

CGMP EXPECTATIONS

- Manufacturing processes
- Facilities / housekeeping
- Sterility assurance / validation
- QC / QA program
- Systems / infrastructure
- Documentation

BUILDINGS AND FACILITIES

- Designed to prevent mix-ups
 - ☞ In-process material
 - ☞ Labels / labeling
 - ☞ Drug substance / product
 - ☞ Containers / closures