

25-26 травня 2023 р.

НАВЧАЛЬНО-ПРАКТИЧНИЙ ВЕБІНАР

«EU GMP: Додаток 1.
Виробництво стерильних
лікарських засобів»



Викладач:
Зденек Павлек,
GMP спеціаліст



Організатори:

ФАРМАЦЕВТИЧНА ГАЛУЗЬ
Pharmaceutical Industry Review



Редакція журналу «Фармацевтична галузь» в партнерстві з компанією ІНЖЕНІУМ ГРУП вперше провела навчально-практичний вебінар на тему «EU GMP: Додаток 1. Виробництво стерильних ЛЗ»

Нова версія Додатка 1 до EU GMP була значно розширена, і тепер у ній детальніше розглянуто теми управління ризиками та концепцію контролю забруднення. Він вимагає від виробників чіткого обґрунтування запобігання забрудненню готової продукції мікроорганізмами, частинками або пірогенами. Цього слід досягати шляхом розробки, перевірки та перегляду комплексів заходів запобігання забрудненню.

Кінцевий термін набрання чинності оновленим Додатком 1 – 25 серпня 2023 р., за винятком пункту 8.123, розгляд якого відкладено до 25 серпня 2024 р. Але незважаючи на те що документ був опублікований ще минулого року, у галузевих фахівців все ж залишаються деякі питання. У відповідь на цей запит з боку читачів журналу «Фармацевтична галузь» та замовників компанії «ІНЖЕНІУМ ГРУП» було організо-

вано простір для діалогу, щоб сприяти переходу теорії в практику.

Запорукою успіху заходу, що відбувся 25-26 травня 2023 р., стала як актуальність теми, так і лектор вебінару – Зденек Павлек, лектор і експерт з міжнародним досвідом, який розробив низку авторських навчальних курсів та лекцій для навчання фахівців фармацевтичних компаній Чехії та інших європейських країн (Словаччина,

Польща, Латвія, Литва, Німеччина, Швейцарія), а також України, Казахстану, Китаю та Бразилії. Пан Павлек також має багатий досвід у питаннях валідації аналітичних методів, процесах валідації, валідації очищення, кваліфікації обладнання та валідації комп'ютерних систем.

Навчально-практичний вебінар «EU GMP: Додаток 1. Виробництво стерильних ЛЗ» надав чудову можливість ознайомитися з новими нормативними вимогами EU GMP, викладених в Додатку 1, вивчити їхній вплив на виробництво стерильних лікарських форм, визначити проблеми, що виникають, а також отримати унікальні знання. Сесія «Питання-відповіді» була надзвичайно продуктивною та активною, тому ми зібрали для читачів найцікавіші, на думку організаторів, питання.



Коли ми говорили про перевірку цілісності рукавичок, то обговорювали лише питання візуально-го огляду. Тобто цього достатньо?

Зденек Павелек (З.П.): Цілісність рукавичок для ізоляторів передбачає не лише візуальний контроль, а й контроль за допомогою вимірювання зміни тиску.

Чи існує відмінність ізолятора від RABS? Якщо так, то в чому вона полягає?

З.П.: Відмінність полягає в тому, що в RABS ламінарне повітря проходить через критичну зону і потрапляє в навколишнє середовище протягом усього процесу. По-перше, завжди можна щось відкривати і змінювати, тобто є відкритий доступ до процесу. По-друге, для RABS не проводиться деконтамінація усєї зони, яка захищає стерильність кожного процесу. В той час як ізолятор може вважатися повністю стерильним після деконтамінації перед роботою, а RABS – лише продезінфікованим. У відкритому ізоляторі відкрито лише вхід та вихід.

Відповідно до нових вимог Додатка 1 для систем моніторингу частинок у «чистих приміщеннях» довжина пробовідбірної трубки не повинна бути більше 1 м. Як потрібно вчинити, якщо немає технічної можливості виконати цю вимогу?

З.П.: Ви можете провести дослідження або тестування за допомогою зовнішніх пробовідбірників для цих частинок у тому самому місці та визначити результати вашої системи, де довжина може бути більше 1 м, та зовнішньої системи, яка має лічильники частини з трубопроводом менше 1 м. Ви отримаєте в тому самому місці статистичні результати. Це потрібно зробити в експлуатаційному стані протягом кваліфікації даного процесу. В такому разі це допоможе довести, що і ваша система з довгими трубками дає такі самі результати.

Як в оновленому Додатку регламентовано процедуру встановлення підготовленого оснащення в машину для наповнення, якщо його мийуть та стерилізують за межами цієї машини? Чи потрібно передбачати в оснащенні машини додаткову ламінарну зону в точці передачі та розпакування?

З.П.: У разі, якщо оснащення мийуть, стерилізують і транспортують у відповідній упаковці до зони А, воно спочатку має пройти через зону, наприклад, В або С, де при передачі має бути забезпечений захист, наприклад, ламінарним потоком. Отже можна відкрити і передати асептичним способом форматну частину в зону А, де проводиться вже монтаж обладнання. Але обов'язково потрібна ламінарна зона або слід використовувати, наприклад, мобільні LAF.

У табл. 4 у пункті 8.10 зазначено, що збирання очищених компонентів, обладнання та аксесуарів перед їх стерилізацією слід виконувати під захистом фільтрованого через HEPA-фільтр потоку повітря в класі чистоти D. Щодо яких процесів потрібно дотримуватися цієї вимоги? І чи потрібна організація спеціальної зони (наприклад, ламінарної)?

З.П.: Для класу D, в принципі, немає вимоги щодо наявності HEPA-фільтрів як остаточних фільтрів, і в Додатку 1 це зазначено. Але якщо ми не будемо виконувати дані операції в класі D, то повинен бути встановлений HEPA-фільтр як остаточний фільтр. Це стосується операцій збірки компонентів обладнання, що очищаються перед їх стерилізацією. Якщо в приміщенні класу D не встановлено HEPA-фільтр як остаточний фільтр у системі вентиляції, то вказані операції слід проводити під ламінарною зоною HEPA-фільтрованого повітря.

Якою є Ваша думка щодо умов приготування стерильних дезрозчинів, які викладені в пункті 4.35? Якщо дезінфікуючі мийучі засоби розробляє та готує виробник стерильного продукту, то це має бути зроблено таким чином, щоб запобігти забрудненню, тому їх слід контролювати щодо можливого мікробного забруднення. Чи необхідно здійснювати приготування дезінфікуючих засобів для зон В і А в асептичних умовах, чи досить спрощеної схеми з проведенням фільтрації, що стерилізує, а також ламінарного модуля?

З.П.: Так. Це виконується зараз і виконуватиметься надалі. Це означає, що ви повинні провести підготовку як мінімум у зоні С, тобто здійснити стерилізуючу фільтрацію. Найкраще рішення, коли після фільтрації контейнер вже закритий та простерилізований. У такому разі ви можете вже наповнювати цей контейнер і використовувати його для проведення робіт з дезінфекції в асептичних умовах. Якщо це неможливо зробити, то як мінімум слід використовувати ламінарну зону класу А, але при цьому необхідно підтвердити умови, що даний дезінфікуючий розчин не забруднений.

Щодо каскадів тиску Ви говорили, що перепад тиску між примі-

щеннями з різними класами чистоти має становити щонайменше 10 Па. Чи означає це, що кілька сусідніх приміщень, що мають один клас, можуть бути «із однаковим тиском, враховуючи їхні різні призначення?»

З.П.: Так. Вимоги до перепадів тиску в даній та в будь-якій іншій зоні залежать від проєкту та виду діяльності, що в них здійснюється. Там будуть специфічні вимоги як з точки зору контейнменту, так і мікробіології, коли ми працюватимемо, наприклад, із сильнодіючими речовинами. Що ж до вимоги до перепадів тиску, то її немає.

Ви сказали, що фільтрувати дезрозчини потрібно в закриті ємність. Якщо використовується відкрита ємність, чи повинна застосовуватися ламінарна зона?

З.П.: Підготовка та відкриття ємності повинні відбуватися в асептичних умовах або, як мінімум, в ламінарному потоці. Це гарантує, що в цьому дезрозчині перед використанням не має забруднень. Коли ви будете застосовувати дезрозчин і коли будуть зроблені перші кроки, про стерильність цього дезрозчину можна говорити лише теоретично.

Згідно з пунктом 4.4 Додатка 1 всі дії в критичній зоні А необхідно проводити з використанням RABS або ізоляторів. Чи означає це, що асептичні процеси в ламінарній зоні класу А слід практично виключити? Як правильно вибрати той чи інший спосіб захисту?

З.П.: Я з цим стикався багато разів і дискутував із чеськими, поль-

ськими, словацькими інспекторами. Вони здійснюють це у такий спосіб: нові підприємства чи ділянки мають бути оснащені ізолятором чи RABS, якщо ми говоримо про виробництво великих серій продукції. Якщо ж ідеться про певні радіофармацевтичні чи специфічні продукти, які випускають одиницями або в мінімальних кількостях, то в такому разі припускаю, що це буде якась ламінарна шафа або ламінарна станція, в якій це можна зробити. Але людина ніколи не може входити до ламінарного потоку, працювати тільки через рукавички.

При виробництві нестерильних лікарських препаратів (наприклад, фітохімічних) у технології використовується пара, яка контактує безпосередньо із самим продуктом. Цей продукт може



бути призначений для назальних спреїв або спреїв для горла. Для стерильних препаратів має бути використана стерильна пара. Якої якості має бути ця пара для нестерильних продуктів, і яким керівництвом варто керуватися, щоб визначити, як правильно проектувати цей процес?

З.П.: Для нестерильного виробництва немає чітких вимог. Слід виявляти певну обережність, тому що різні ринки висувають до виробництва назальних спреїв різні вимоги. Наприклад, для назальних спреїв завжди необхідно використовувати чисту пару, а для інших продуктів достатньо іншої пари, де конденсат є очищеною водою.

Що зробити з продуктом, якщо стався збій у роботі автоклава? Чи можливе проведення повторної стерилізації?

З.П.: Насамперед потрібно знайти причину того, що сталося. Якщо цей збій є технічною проблемою, яка була виявлена, її слід усунути. Принципово можна виконати повторну стерилізацію, але питання полягає в тому, чи така стерилізація була проведена в процесі розробки даного продукту. В іншому випадку щодо такого продукту після випуску на ринок необхідно провести як мінімум дослідження стабільності, щоб довести, що профіль деградації або профіль забруднень, які виникають протягом дослідження стабільності, не відрізняється від профілю прийнятної продукції. Якщо були виявлені якісь проблеми у процесі дослідження цієї стабільності, необхідно відкликати продукцію з ринку.

Якщо в асептичному виробництві використовуються два фільтри зі ступенем фільтрації 0,22 мкм, то перевірку на цілісність слід проводити на двох фільтрах чи достатньо перевірити кінцевий фільтр?

З.П.: Можна перевірити лише кінцевий фільтр, але тоді завжди виникатимуть питання, якщо тест буде негативним. Краще перевірити два фільтри або дотримуватися рекомендації, викладеної в Додатку 1, щоб завжди була інформація про те, що нічого не пройшло через цей каскад фільтрів. Але перед процесом стерилізуючої фільтрації достатньо перевірити тільки останній фільтр.

Як визначити цикл життя фінішного фільтра в точці споживання газу у виробництві таблеток?

З.П.: Гази, що використовуються протягом певного часу, не є частиною конкретної серії. Якщо це була частина певної серії, потрібно перевіряти фільтр кожної серії – у Додатку 1 це чітко прописано. Якщо це неможливо, потрібно використовувати, наприклад, фільтри, розташовані на ємностях або на системах, через які йдуть гази і які знаходяться в контакті із продуктом, тощо. Я розповім вам, як ми це зробили. В ході операційної кваліфікації контроль фільтра проводили щотижня, протягом піків здійснювали його контроль щомісяця, після чого дійшли висновку, що, наприклад, можна протягом 3 місяців визначати цілісність цих фільтрів. Після одного року ми продовжили спостереження на пів року, а через два роки – ще на рік. Але це був наш практичний підхід, оскільки в жодних посібниках чи вимогах це не описано.

Якщо фільтр для стерилізуючої фільтрації продукту стерилізується, будучи встановленим на матеріальній лінії, то як правильно перевіряти його цілісність? До стерилізації матеріальної лінії чи після неї, враховуючи, що стерилізація фільтра може порушити його цілісність, а перевірка цілісності фільтра, своєю чергою, передбачає порушення герметичності матеріальної лінії?

З.П.: Існують два способи перевірки фільтрів на цілісність. Перша схема: ми приймаємо фільтри на наш склад, після чого переносимо їх в лабораторію, де тестуємо на цілісність. Потім проводимо стерилізацію даного фільтра, переносимо його на виробничу лінію та виконуємо інсталяцію фільтра у лінію. Далі тестуємо цілісність перед використанням, виконуємо осушування після змочування продуктом і робимо фільтрацію даного продукту. Це правильний підхід. Можна першу частину виконувати таким чином, щоб фільтр був простерилізований перед цим у вашого постачальника, але після інсталяції в лінію необхідно протестувати цілісність фільтра і вже після цього можна проводити тестування вашого продукту, а потім зробити тестування цілісності фільтра на цій лінії. Це правильний підхід, оскільки він описаний у вимогах GMP. Якщо виконання цього процесу неможливе, можна використовувати інший спосіб, але слід проаналізувати ризики для вашого продукту та ухвалити рішення про те, як їх знизити. Це передбачає тестування цілісності не лише лінії, а й лабораторії, і на основі цих ризиків необхідно провести певні дослідження, результати яких підтвердять, що ризик для вашої продукції є мінімальним.

Усі контактуючі поверхні стерилізаційного тунелю перед початком завантаження мають бути стерильними?

З.П.: Стерильною має бути лише частина для охолодження. Щодо частини, де здійснюється стерилізація, та частини, в якій відбувається нагрівання, немає жодних вимог, тому що в процесі стерилізації вони і самі стерилізуються.

Нові тунелі мають спеціальний цикл для стерилізації цієї зони перед процесом стерилізації в тунелі. Старі тунелі цього не мають, тому потрібно зробити дезінфекцію, зачекати, доки зникне ця ре-

човина, і вже після цього провести моніторинг, а потім продовжувати процес стерилізації.

Вимога щодо окремої стерилізації зони охолодження має бути вказана в URS тунелю.

Якщо в зоні охолодження є вихід флаконів у стрічку та повітряний бар'єр з HEPA-фільтром, це дуже невелика зона, де можна провести дезінфекцію за допомогою відповідного засобу. Чи слід спочатку витримати експозицію, а вже потім розпочати процес?

З.П.: Але проблема полягає в тому, що це не зона зі стрічкою, а зона в стерилізаційному тунелі, де неможливо досягти температур, за яких відбувається стерилізація. Там буде температура близько 25 °С. І в цій зоні необхідно виконати стерилізацію до цього процесу, тобто наповнення. Як стерилізується ізолятор, так має стерилізуватися і зона охолодження.

Якщо цю зону стерилізують за використанням якогось специфічного методу або стерилізують лише зону охолодження, то ми перевіряємо, як у процесі валідації використовуються термодатчики. Якщо неможливо виконати стерилізацію лише зони охолодження,

тобто лише зони охолодження, оскільки це досить специфічний процес, то треба зробити дезінфекцію цієї зони і провести моніторинг.

Стерилізацію зони охолодження потрібно проводити до напруження кожної серії перед процесом стерилізації чи все-таки на підставі аналізів ризику встановити періодичність за результатами валідації та аналізу ризику?

З.П.: Стерилізацію слід проводити перед використанням стерилізаційного тунелю. Як ми стерилізуємо ізолятор та RABS, так само стерилізуємо і зону охолодження. Це значна зміна, яка з'явилась у Додатку 1.

В описанні моделювання асептичних процесів (APS) у пункті 9.49 йдеться про повторну первинну валідацію під час простою процесу протягом тривалого часу. Якою є тривалість цього періоду?

З.П.: APS має покрити весь час, який використовуватиметься у рутинному виробництві. Ви, на-

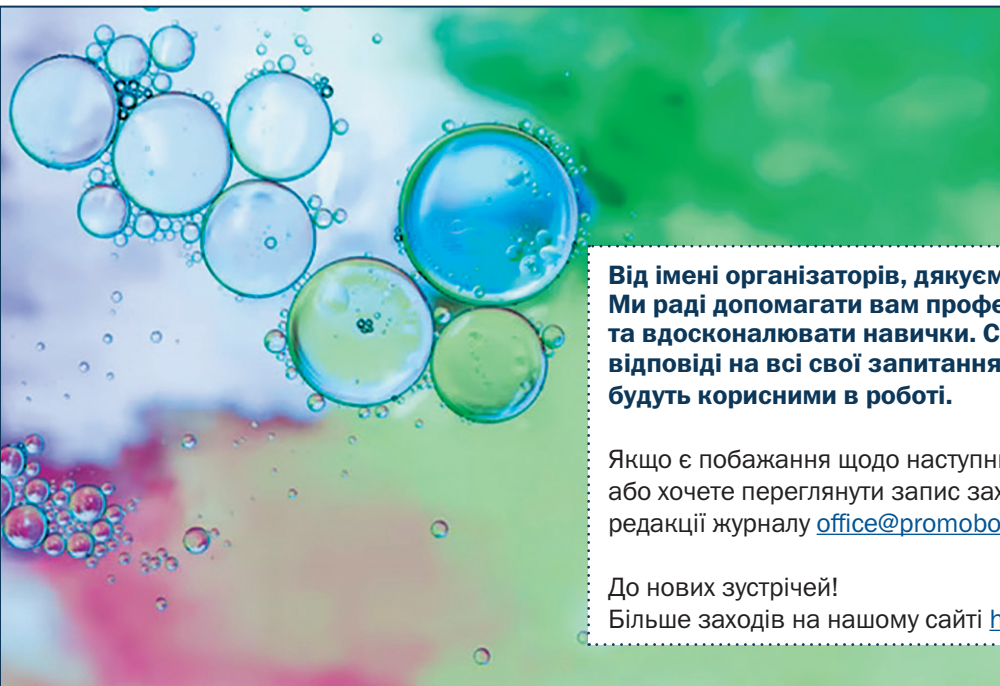
приклад, підготуєте якийсь продукт у п'ятницю та ввечері проведете перший розлив. Після цього продукт стоятиме два дні, а у понеділок на першій зміні буде закінчення розливу першої серії. У такому разі APS у найгіршому випадку має тривати з п'ятниці до понеділка.

Чи можна проводити випробування біонавантаження до фільтра 0,22 мкм за наявності фінальної стерилізації, але не здійснювати контроль у контейнері до стерилізації?

З.П.: Так, якщо там є термінальна стерилізація. Це означає, що ви проведете біонавантаження перед фільтрацією – це не стерилізуюча фільтрація, але ви знаєте, що через фільтрацію через термінальну стерилізацію не проходить вже нічого.

Скажіть, на що слід звернути особливу увагу? Що істотно змінилося у Додатку 1?

З.П.: Перше: це нові вимоги, нові ліміти, нові межі тощо, що стосуються обладнання та технології, які туди включені. Друге: розширено вимоги до моніторингу та спеціального моніторингу асептичних зон. Трохи змінилися вимоги до приміщень та персоналу. Досить сказати, що стара версія цього Додатку містила 16 сторінок, а нова – 59. ▣



Від імені організаторів, дякуємо всім учасникам вебінару. Ми раді допомагати вам професійно розвиватися та вдосконалювати навички. Сподіваємося, що ви отримали відповіді на всі свої запитання, а здобуті знання будуть корисними в роботі.

Якщо є побажання щодо наступних тем онлайн заходів або хочете переглянути запис заходу, пишіть на адресу редакції журналу office@promoboz.com.

До нових зустрічей!

Більше заходів на нашому сайті <https://promoboz.com/events/>

