

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione

Modulo 2B

"Overview Normativa"



Relatore **Fabio Dotto**

Ispettorato Regionale dei Medicamenti della Svizzera del Sud

SCHEMA DELLA RELAZIONE

- Definizioni
- Requisiti normativi
 - ☉ EU-GMP , annex 1, art. 7-8-9
 - ☉ PIC/S PI 014-1 recommendation on isolators used for aseptic processing and sterility (July 2002)
 - ☉ FDA Guidance for industry, sterile drug products produced by aseptic processing, appendix 1 (September 2004)
- Conclusioni
- Bibliografia

GxP 02/ 05 2B 2 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione

DEFINIZIONI

L'isolatore separa l'essere umano dal processo per mezzo di una barriera fisica

GxP 02/ 05 2B 3 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione

Clean room

- presenza di personale
- classe A
- min. 20 ricambi aria/h (FDA)
- T/RH per comfort umano
- ambiente circostante classe B

Isolatore

- assenza di personale
- classe A
- ricambi aria/h non definiti
- T/RH per safety del prodotto
- ambiente circostante classe D

Isolators could be considered nothing more than small clean rooms!

GxP 02/ 05 2B 4 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione

Tipologia

Asepsi

- progettato per impedire la contaminazione
- filtri HEPA per trattenere micro-organismi
- decontaminazione riproducibile
- materiali trasferiti con RTPs
- $\Delta P > 0$

Contenimento

- progettato per impedire il rilascio di contaminanti
- filtri HEPA per trattenere le particelle
- pulizia riproducibile
- materiali trasferiti con RTPs
- $\Delta P < 0$

GxP 02/ 05 2B 5 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione

photos courtesy of Carmen M. Wagner



LIQUID FILLING

STERILITY TESTING

CYTOTOXIC



FINE CHEMICAL



PARENTERAL

GxP 02/ 05 2B 6 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione




EU GMP Annex1

- Materiali adatti
- Flusso laminare non richiesto
- Classe D ambiente circostante (asepsi)
- Convalida (qualità aria interna/esterna, decontaminazione, transfer, integrità)
- Monitoraggio
- Leak test isolatori, guanti, maniche

GxP 02/ 05 26 7 - 0 Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione




FDA guidance

Maintenance, generale

- Manutenzione preventiva
- Integrità componenti (daily attention)
- SOPs sostituzioni preventive

GxP 02/ 05 26 8 - 0 Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione




FDA guidance

Maintenance, guanti e maniche

- Scelta materiali
- Frequenza rimpiazzo
- Esame visivo dopo ogni utilizzo
- Periodici test integrità
- Sanitizzazione interna
- Secondo paio guanti raccomandato

GxP 02/ 05 26 9 - 0 Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione




FDA guidance

Disegno, flusso aria

- Flusso turbolento accettabile isolatori chiusi
- Flusso unidirezionale isolatori con apertura (mandatory?)

GxP 02/ 05 26 10 - 0 Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione




FDA guidance

Disegno, ΔP e classificazione

- ΔP 17, 5 a 50 Pascals
- Bilanciamento apertura tunnel
- Classe 100 interna
- Classe 100.000 esterna raccomandata, non accettabile area non classificata per asepsi
- Monitoraggio continuo ΔP per *mousehole*

GxP 02/ 05 26 11 - 0 Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione




FDA guidance

Decontaminazione, efficacia

- SOPs pulizia
- Scelta agente decontaminante
- CI per mapping
- 4-6 log riduzione BIs
- Safety margin
- Giustificazione frequenza

GxP 02/ 05 26 12 - 0 Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione



FDA guidance



Decontaminazione, sterilizzazione parti a contatto



- Sterilizzazione a calore "expected"
- *Where decontamination methods are used to render certain product contact surfaces free of viable organisms, a minimum of a six-log reduction should be demonstrated using a suitable biological indicator.*

GxP 02/ 05 2B 13 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione



FDA guidance



Decontaminazione, monitoraggio

- Aria periodicamente ogni turno
- Superfici, guanti periodicamente

GxP 02/ 05 2B 14 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione



PIC/S Guide



Principi

- Classe circostante D (asepsi)
- Classe circostante controllata (sterility testing)
- Flusso aria turbolento o unidirezionale
- Ricambi aria adeguati
- 6 log riduzione spore (target)
- Processo sporidica non considerato sterilizzante (lista materiali da sterilizzare e da decontaminare)

GxP 02/ 05 2B 15 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione



PIC/S Guide



Decontaminazione

- Training specifico
- Identità e composizione dell'agente decontaminante (*as any critical starting material*)
- Generatore di gas non like to like
- Superfici pulite e asciutte

GxP 02/ 05 2B 16 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione



PIC/S Guide



Decontaminazione

- Parametri di decontaminazione congrui con convalida (neutralizzazione agente integrity test DOP, DEHS)
- Conferma della concentrazione durante bio-decontaminazione, *if possible*
- Assenza letalità residua (sterility test)

GxP 02/ 05 2B 17 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione



PIC/S Guide



Prevenzione ricontaminazione

- Programma manutenzione preventiva
- Filtrazione sterilizzante fluidi
- Frequenti leak test
- Doppi guanti
- Applicazione tecniche standard lavorazione asepsi
- ΔP 10 Pascals con monitoraggio continuo e allarmi
- Attenzione a connessione (cooling zone tunnel)

GxP 02/ 05 2B 18 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione



PIC/S Guide



Monitoraggio

- Parametri fisici (ΔP isolatore, ΔP filtri, T, UR%)
- Non viable (vicino al riempimento, exhaust)
- Viable (fine produzione, exhaust, fertilità)

GxP 02/ 05 28 19 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione



PIC/S Guide



Riquilifiche

- 1-3 anni (in funzione parametri critici)

GxP 02/ 05 28 20 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione

Conclusioni



- Addestramento personale
- SOPs pulizia
- SOPs decontaminazione
- Sterilizzazione e/o decontaminazione materiali introdotti
- Monitoraggio (fisico, viable, non-viable)
- Calibrazioni
- Manutenzione preventiva
- Riconvalide

GxP 02/ 05 28 21 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione

FDA warning



A well-designed positive pressure isolator, supported by adequate procedures for its maintenance, monitoring, and control, offers tangible advantages over traditional aseptic processing, including fewer opportunities for microbiological contamination during processing.

However, users should remain vigilant to potential sources of operational risk. Manufacturers should also be aware of the need to establish new procedures addressing issues unique to isolators.

GxP 02/ 05 28 22 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione

Bibliografia



- ISO 14644-7 2004 (isolatori)
- ISO 14161 2000 (biological indicators)
- PDA technical report No 34 Sept. /Oct. 2001 (isolatori)

GxP 02/ 05 28 23 - 0

Qualifica dell'isolatore e convalida del ciclo di bio-decontaminazione

CTPSYSTEM
INTEGRATED COMPETENCE



grazie per l'attenzione

Relatore **Fabio Dotto**

Ispettorato Regionale dei Medicamenti della Svizzera del Sud