



PDA Points to Consider - Aseptic Processing

Introduction

- אושרה חילמסקי
- מנהלת פרויקטים איכות פארמה ב-Gsap
- תמיכה וייעוץ בנושאי מיקרוביולוגיה, חדרים נקיים, עבודה אספטית, התאמה לדרישות הרגולציה (FDA, EU Annex 1)

Company Vision



Gsap

by Novolog

Gsap aspires to enhance development and maturation of healthcare companies and to empower them to achieve significant therapeutic solutions for patients worldwide by providing regulatory, quality, engineering and clinical solutions



Company Profile



Accelerating Healthcare Companies

Gsap Accelerating healthcare companies towards approval of safe and effective products by leading regulatory, clinical, quality & validation processes



- Gsap was Founded in 2009, since 2022 part of Novolog group



- Novolog is listed on the Tel-Aviv Stock Exchange since 2017 (TA125)



- 450 active project per year



- Up to 80 employees



- Strong, stable, debt-free financial balance



- Supporting variety of clinical trials from cell therapy to digital health

Industries

Pharmaceuticals



Medical device



Digital Health



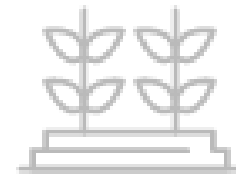
Advanced Therapies



Diagnostics



Food Tech





Points to Consider No. 1: Aseptic Processing (Revised 2023)



רקע

- פורסם לראשונה ב-2003
- מכיל המלצות ועמדות של PDA בנושאים שונים בייצור אספטי אך אינו מהווה גייד רגולטורי.
- PDA הקים צוות מומחים לדון בחידושים בתעשייה על מנת לעדכן את המסמך.
- ב- 2015, 2016 פורסם מסמך מעודכן ב-2 חלקים.
- 2023 – עדכון אחרון למסמך אשר יצא על רקע עדכון Annex 1 ופידבקים שהתקבלו מהתעשייה
- המסמך משקף את הסטנדרט בתעשייה וציפייה של הרגולטורים

רקע

- ההמלצות במסמך מתבססות על 5 עקרונות:
 - הגדרת תהליכים קריטיים צריכה להתבצע באמצעות **ניהול סיכונים** המבוסס על ידע מדעי וטכנולוגי
 - שימוש **בטכנולוגיות חדשות**, איפה שניתן, כדי להפחית סיכונים
 - בחינה מחדש של **אפקטיביות שיטות מסורתיות** לניטור ובדיקה
 - **תכנון מעמיק** של תהליכי ייצור/מוצרים חדשים, צורות מתן חדשות
 - **הרמוניזציה** בין התקנים והגיידים השונים לקידום בהירות הדרישות הרגולטוריות מהתעשייה

תוכן

- I. Physical Environment
- II. Environmental Monitoring
- III. Validation (Aseptic Process Simulation)
- IV. Personnel
- V. Material Transfer
- VI. Cleaning, Disinfection and Sterilization
- VII. Critical Utilities

מבנה המסמך

- בכל נושא מוצגות שאלות/בעיות, המלצות PDA בנושא זה, הרציונל להמלצה והמקורות עליהן מתבססים

Topic A.1: Airflow Velocity

Problem Statement

Where should airflow velocity measurements be taken with respect to a filling line or other aseptic processing areas?

Recommendation

Airflow velocity measurements should be taken at locations where critical surfaces or products are exposed, and should be protected by "first air," that is, at working height or elsewhere that would yield valuable information (e.g., at a distance of 15-30 cm from filter face). Measurement location may need to be modified due to equipment configuration that results in interference of airflow velocity as identified by risk assessment and rationalized and documented by the contamination control strategy (CCS). Readings should be reproducible.

Rationale

The primary reason for airflow velocity measurements in unidirectional airflow areas (e.g., areas where products, product-contact packaging components, and product-contact surfaces are exposed) is to ensure adequate airflow to protect the materials from external airborne contamination and to verify continued compliance with current smoke studies. The adequacy of the environment can be determined, in part, from airflow velocity and airflow visualization studies, and from particulate matter monitoring (at the working position).

Accurate measurements can be taken and changes over time can be detected when airflow velocities are evaluated at a predetermined distance from the filter surface that is sufficiently close to the filter surface to be reproducible to detect changes in the performance of the filter.

These data must be paired with an airflow visualization study to provide evidence of adequate protection of the aseptic process when the air velocity is in a specific range (and no change in the design of the area has occurred).

The airflow velocity depends on the design of the filling line, room design, and air-handling system. (See also **Section 1, Topic A.2: Air Flow Velocity Measurements.**) Once velocity is determined, it is important to ensure that the velocity stays within the specified parameters. Routine air velocity measurements should be taken at the same locations used during the initial airflow studies to ensure consistency.

References

1. European Commission. *Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, EudraLex – Volume 4 – EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*; European Commission: Brussels, 2022. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf (Accessed April 26, 2023).

מבנה המסמך

- כאשר יש שוני בין המלצות המסמך לדרישות הרגולטוריות קיימת הערה על כך

Topic C: Grade A Environment Over Cappers

Problem Statement

What are the recommended environmental conditions for capping aseptically processed, stoppered vials when the capping takes place outside of a Grade A environment?

Recommendation

When capping is undertaken as a clean process outside a Grade A environment, a Grade A air supply over the capping machine is sufficient, provided validated automatic checks for all the vials (e.g., using a missing/raised stopper detector) are in place immediately prior to, or in front of, the capping station to reject any vials with stoppers that do not remain properly seated before they enter the capping and sealing station. The HEPA filters used should be requalified periodically as described in **Section I, Topic E: Testing of HEPA Filters**.

Monitoring requirements for total particulate and microbiological contamination at the capping machine outside the aseptic core should be defined by the company following a risk assessment.

NOTE: EU Annex 1 states that when vial capping is undertaken as a clean process outside the aseptic core, stoppered vials should be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped. It also states that RABS and isolators may be beneficial in assuring the required conditions.

Rationale

A properly seated stopper represents an adequately sealed container and a microbiological barrier. Therefore, efforts should be taken to ensure that the container is maintained under conditions that will not add contamination until it is properly stoppered prior to capping. When there is a risk that the stopper might be raised prior to capping, steps should be taken to reject those vials.

A qualified aseptic filling process includes assurance of the proper routine placement of stoppers, as aligned with container closure integrity requirements. A missing or raised stopper-detector must be qualified and challenged on a routine basis and units with compromised or non-integral stoppers should be rejected before capping.

I. Physical Environment

- A. Airflow Velocity
- B. Airflow Visualization
- C. Grade A Environment Over Cappers
- D. Differential Pressure
- E. Testing of HEPA Filters
- F. HEPA Filter Patching
- G. Laminar Versus Unidirectional Airflow**
- H. Length and Radii of Airborne Sampling Tubing
- I. RABS and Isolators – Aseptic Processing Technologies
- J. Environmental Clean-Up Period Determination (at Rest)
- K. Blow-Fill-Seal
- L. Air Locks
- M. “At-Rest” and “In-Operation” Status
- N. Sampling Volume for Classification
- O. Total Particle Monitoring

I. Physical Environment

G. Laminar Versus Unidirectional Airflow

שאלה – האם זרימת אוויר באזור קריטי, Grade A, צריכה להיות למינארית או חד-כיוונית (unidirectional)?

המלצה – זרימת אוויר חד-כיוונית (unidirectional)

רציונל – המושג "למינארי" הוא בעיתי כי כמעט בלתי אפשרי להגיע לזרימה למינארית בסביבת עבודה. אין הכרח בזרימה למינארית כל עוד נשמר עיקרון "firs-air"



II. Environmental Monitoring

- A. Setting Alert Levels and Action Limits**
- B. Environmental Monitoring Alert and Action Limits
- C. Environmental Monitoring – Relationship to Batch Release
- D. Location, Frequency and Duration of Viable and Total Particulate Monitoring
- E. Investigation and Documentation of Environmental Monitoring Excursion
- F. Room Classification/Zoning for Terminally Sterilized Solution Products
- G. Cleaning and Disinfection Program for Grade A and Grade B Rooms
- H. Identification of Environmental Isolates
- I. Growth-Promotion Testing of Environmental Monitoring Media
- J. Incubation Temperatures for Environmental Monitoring Samples**

II. Environmental Monitoring

A. Setting Alert Levels and Action Limits

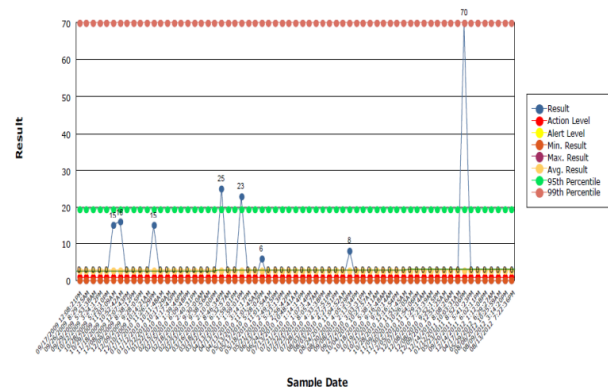
שאלה – מהם רמות ההתראות וגבולות החריגה המומלצים לאזורי ייצור אספטי

המלצה – רמות התראה צריכות להתבסס על מידע היסטורי אך לא יכולות להיות נמוכות מגבולות החריגה, על מנת לזהות ולטפל בבעיה לפני שמגיעים לחריגה.

במתקנים חדשים, ניתן להתבסס על מתחמים דומים. לאחר איסוף מספיק נתונים – יש לבחון את רמות ההתראה ולעדכן במידת הצורך.

רציונל – חלק מהרשויות פרסמו גבולות חריגה מומלצים. אך על כל חברה לבחון גבולות אלו בהתאם לתהליך ולמוצר שלהם.

יש לעקוב אחר טרנדים על מנת להעריך תפקוד החדרים הנקיים



II. Environmental Monitoring

J. Incubation Temperatures for Environmental Monitoring Samples

שאלה – אילו תנאי הדגרה מתאימים לצלחות EM?

המלצה – $20-35^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ על מצע גידול לא סלקטיבי (SCDA לדוגמא) למשך 3-7 ימים. מומלץ לבצע ניתוח של המיקרואורגניזמים שבודדו בניטור הסביבתי על מנת לוודא שתנאים ההדגרה מתאימים להם. יש לבצע בדיקות GPT למצעים עם המיקרואורגניזמים הנ"ל.

רציונל – אין תנאי הדגרה המתאימים לכל סוגי המיקרואורגניזמים הקיימים. השימוש במצע לא סלקטיבי אמור לאפשר צימוח מגוון רחב של מיקרואורגניזמים וכך לתת תמונה של הזיהום המיקרוביאלי בחדרים הנקיים והאם יש שינוי.



III. Validation (APS)

- A. Acceptance Criteria
- B. Duration of Process Simulations versus Production
- C. Incubation Temperatures
- D. Incubation of Nonintegral and Rejected Units
- E. Aseptic Process Simulation Reconciliation
- F. Inverting Units Prior to or During Incubation
- G. Aerobic versus Anaerobic
- H. Aseptic Process Simulation Boundaries
- I. Fill Volume
- J. Interventions – Type and Frequency**
- K. Video Recording
- L. Invalidated or Aborted Aseptic Process Simulation
- M. Number of Aseptic Process Simulation Tests Required
- N. Infrequently Used Lines
- O. Special Considerations for Aseptic Process Simulation in Isolators and Other Advanced Aseptic Processes
- P. Hold Times for Sterile Bulk

III. Validation (APS)

G. Interventions – Type and Frequency

שאלה – איזה התערבויות יש לכלול ב-APS ובאיזו תדירות

המלצה – מטרת העל של ה-APS היא תכנון תהליך עם מינימום התערבויות ולהוריד סיכונים לזיהום ככל שניתן. יש ליצור רשימה של ההתערבויות מאושרות אשר תיסקר באופן רוטיני ותעודכן במידת הצורך על סמך ניהול סיכונים.

זיהוי ההתערבויות וקביעת התדירות שלהם צריכה להתבסס על תכנון תהליך, תיעוד התהליך האספטי ותצפיות על ביצוע תהליכים אלו.

כל התערבות אחרת (מתקנת) במהלך ייצור רגיל – תחשב כחריגה. ניתן לכלול אותה בדיעבד ב-APS על סמך ניהול סיכונים.

רציונל – עקרון ה-APS הוא להעריך את היכולת של היצרן לבצע תהליך אספטי, הכולל התערבויות, ללא זיהום של המוצר הסופי. ה-APS צריך לדמות ככל שניתן את התהליך ברוטינה – מספר התערבויות ותדירות הביצוע. ה-APS מאפשר להראות שמירה על איכות המוצר גם במצבי worst case, כאשר יש צורך לבצע התערבויות אלו.



IV. Personnel

- A. Glove Monitoring
- B. Aseptic Personnel Qualification Program
- C. Aseptic Processing Area Access Control
- D. Performing of Environmental Monitoring
- E. Supervision in the Aseptic Processing Area**
- F. Personnel Monitoring Frequency and Location
- G. Sterile Gown Usage
- H. Occupancy in the Aseptic Processing Area
- I. Personnel Practices for Hygiene and Hand Washing



IV. Personnel

E. Supervision in the Aseptic Processing Area

שאלה – מה רמת הפיקוח הנדרשת על מנת לבקר בצורה אפקטיבית אזורי ייצור אספטי

המלצה – הפיקוח צריך להתבצע על ידי עובדים מוסמכים, בעלי ניסיון בייצור אספטי בתהליכים עליהם הם מפקחים. צריכה להיות להם הבנה מעמיקה בתהליך ובסיכונים פוטנציאליים לזיהום.

פיקוח מיטבי מתבצע על ידי נוכחות פיזית בשטח- באמצעות חלונות או מצלמה. פיקוח נדרש בתהליכים הבאים – ניקיון, אחזקה, ייצור בכל המשמרות

QA אחראים לסקירת תוכנית הפיקוח.

רציונל – הצלחת תהליך אספטי תלויה במשמעת והתנהלות העובדים בהתאם להסמכה שעברו בלי להיכנע ללחצים חיצוניים. תצפיות ופיקוח הן חלק מהותי בשמירה על משמעת זו.



V. Material Transfer

- A. Entry of Equipment and Material into an Aseptic Processing Area
- B. Sterile Hold Time for Materials



VI. Cleaning, Disinfection and Sterilization

- A. Disinfection Program
- B. Sterilization of Sanitizers, Disinfectants and Cleaning Agents
- C. Hold Times for Sterilized Wrapped Parts, Components and Other Material
- D. Frequency of Requalification of Sterilization Processes
- E. Porous/Hard Goods Sterilization Process Qualification
- F. Integrity Testing of 0.2 Micron Filters
- G. Sterilization – Steam Sterilization
- H. Lyophilizer Leak Qualification
- I. Sterilizing Grade Gas or Vent Filter Integrity Testing
- J. Pre-Use, Post-Sterilization Integrity Test of Sterilizing Filters (PUPSIT)**
- K. Integrity Testing of Sterilizing Filters
- L. Use of Two Sterilizing-Grade Filters for Product Sterile Filtration

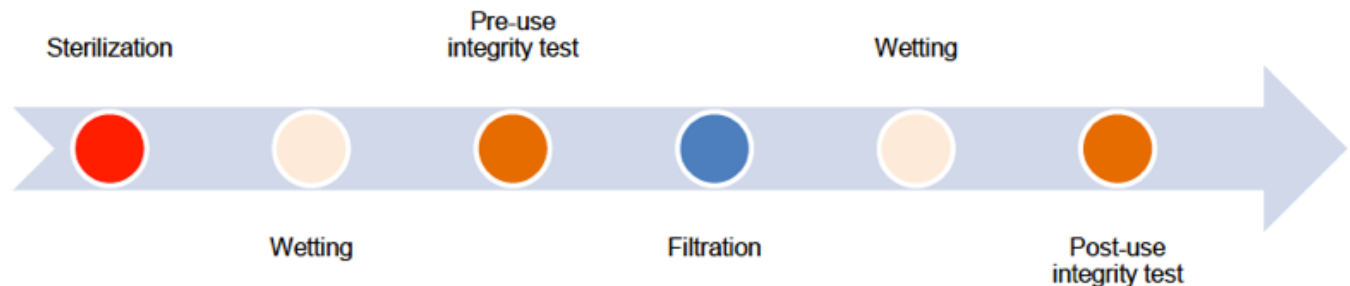
VI. Cleaning, Disinfection and Sterilization

J. Pre-Use, Post-Sterilization Integrity Test of Sterilizing Filters (PUPSIT)

שאלה – האם יש לבצע PUPSIT לפילטרים המשמשים לעיקור

המלצה – Annex 1 דורש ביצוע PUPSIT כאשר ניתן לבצע. יחד עם זאת, מכירים בכך שלא תמיד ניתן בגלל מגבלות בתהליך. במקרים כאלו יש לבצע ניהול סיכונים מעמיק המראה שיושמו בקרות אפקטיביות אחרות.

רציונל – PDA מכיר שהרגולציה מצפה ליישום של PUPSIT ולכן ממליצים להטמיע את הבדיקה בהנחה שתכנון והטמעת המערכת לבדיקה לא יגרום לעלייה בסיכון לזיהום המוצר



VII. Critical Utilities

- A. Methods of Production Requirements for Water for Injection (WFI)
- B. Requirements for Water for Injection (WFI)



		United States Pharmacopoeia	European Pharmacopoeia
TOC	ppm C	≤ 0.50	≤ 0.50
Conductivity	μS/cm	≤ 1.3 (25°C)	≤ 1.1 (20°C)
Nitrate (NO ₃)		-	≤ 0.2 ppm
Aerobic bacteria	CFU/100 ml	≤ 10	≤ 10
Bacterial endotoxin	/ml	≤ 0.25 EU	≤ 0.25 IU

תודה רבה!



www.gsap.co.il