

VEJLEDNING

Hygiejnisk monitorering i ikke-steril lægemiddelproduktion



Indholdsfortegnelse

1. INDLEDNING	2
2. BAGGRUND	2
2.1 Retningslinjer.....	2
2.2 Status	3
3. UDARBEJDELSE AF HYGIEJNEMONITORERINGSPROGRAM.....	3
3.1 Grænser.....	4
3.1.1 Partikel kontrol	4
3.1.2 Mikrobiologisk kontrol	4
3.1.2.1 Luft	4
3.1.2.2 Inventar og produktberørte overflader	4
3.2 Udførelse af hygiejnemonitoreringsprogram.....	4
4. DISKUSSION	5
4.1 Partikel kontrol	5
4.2 Mikrobiologisk kontrol	5
4.2.1 Luftmålinger	6
4.2.2 Inventar og produktberørte overflader.....	6
5. LITTERATURLISTE.....	6

Vejledningen er udarbejdet af følgende medarbejdere fra den farmaceutiske industri og sygehusapoteker:

Vibeke Gram Thomsen, Kvalitetssikring, H. Lundbeck A/S
Lene Hansen, Farmaceutisk udvikling, H. Lundbeck A/S
Lykke Nyholm Madsen, Ikke-steril produktion, Københavns Amts Centralapotek i Herlev
Tina Jensen, Mikrobiologisk kontrol, Løvens kemiske Fabrik A/S
Ellen Clausen, Kvalitetssikring, Nycomed Danmark A/S
Hanne Skovmand, Kvalitetssikring, Nycomed Danmark A/S
Solveig Tang, Mikrobiologisk kontrol, Nycomed Danmark A/S
Jørgen Rübner-Petersen, Kvalitetssikring, Ferring A/S
Jan Borg Rasmussen, Kvalitetssikring/kontrol, H:S Apoteket

Udgivet i december 1998 og genudgivet i februar 2003 uden ændringer.

IndustriFarmaceutForeningen
Sindshvilevej 6
DK-2000 Frederiksberg

Telefon 7020 7034
Telefax 7020 1051

iff@infoiff.dk
www.infoiff.dk



1. INDLEDNING

De mange forskellige GMP-guidelines, der i dag gælder for produktion af lægemidler, indeholder alle beskrivelser af den hygiejnemonitorering, der skal indgå i proceskontrollen ved produktion af sterile lægemidler. Når det drejer sig om produktion af ikke-sterile lægemidler, findes noget tilsvarende derimod ikke.

Blandt repræsentanter for den farmaceutiske industri har der derfor været udtrykt et behov for at få udarbejdet retningslinjer for hygiejnemonitorering i ikke-steril lægemiddelproduktion.

På foranledning af IFF's mikrobiologigruppe og R³-foreningen i Danmark blev der på et fællesmøde den 4. marts 1997 nedsat en gruppe, der fik til opgave at udarbejde en dansk guideline for hygiejnemonitorering i ikke-steril lægemiddelproduktion.

2. BAGGRUND

Gruppen valgte at ændre formålet fra at udarbejde en dansk guideline til udarbejdelse af en vejledning, indeholdende forslag til grænser, metoder, frekvenser og målepositioner. Vejledningen skulle kunne anvendes som ramme og inspiration for den enkelte virksomhed ved udformning af et hygiejnemonitoreringsprogram i ikke-steril lægemiddelproduktion.

Arbejdsmetoden har været diskussion, erfaringsudveksling samt læsning af relevant litteratur. På denne baggrund har gruppen arbejdet sig frem til et hygiejnemonitoreringsprogram, hvis niveau og omfang gruppen finder rimeligt og anvendeligt i praksis.

Gruppen har udarbejdet vejledningen i perioden fra april 1997 til december 1998.

Vejledningen er således baseret på rationelle overvejelser og arbejdsgruppens praktiske indsigt. Endvidere har den motiverende effekt på personalets adfærd, i nogle tilfælde, haft betydning for omfanget af målinger og anbefalede grænser.

Der har hidtil været meget store forskelle i monitoreringsindsatsen blandt virksomhederne repræsenteret i arbejdsgruppen. For at nå til en fælles anbefaling har det derfor været af stor betydning, at der blandt arbejdsgruppens deltagere har været en vilje til at abstrahere fra den hverdag, man er præget af.

2.1 Retningslinjer

Der findes som nævnt ingen retningslinjer for en hygiejnisk monitorering for den ikke-sterile lægemiddelproduktion, ligesom de tilgængelige standarder kun sparsomt giver anvisninger. Dette gør, at der ved udarbejdelsen af et program kan anlægges mange forskellige synsvinkler som grundlag for det niveau og omfang, arbejdsgruppen anbefaler.

Kravene til de forskellige lægemiddelformer er beskrevet i farmakopeerne og DLS. DLS er ikke særlig detaljeret omkring selve lægemiddelfremstillingen, men fremhæver, at fremstillingen skal ske under forhold, der sikrer, at det færdige lægemiddel overholder de angivne krav.

EU-guiden beskriver de generelle GMP-regler, der gælder for produktion og kontrol af ikke-sterile lægemidler. EU-guidens Annex 9 omhandler specielt fremstilling af væsker, cremer og salver.

2.2 Status

En rundspørge blandt et udsnit af de større farmaceutiske virksomheder og sygehusapoteker viser, at der er meget store forskelle på omfanget og typen af monitorering i den ikke-sterile lægemiddelproduktion. Omfanget spænder fra ingen monitorering til monitorering 1 gang om måneden.

De fleste virksomheder har en eller anden form for hygiejnementorering, som tager udgangspunkt i produkttyper, produktionsprocesser og faciliteter samt omfanget af den mikrobiologiske færdigvarekontrol.

3. UDARBEJDELSE AF HYGIEJNEMONITORERINGSPROGRAM

En forudsætning for at udarbejde et hygiejnementoreringsprogram er, at de anvendte produktionsfaciliteter er validerede. På baggrund af valideringsresultaterne kan planen for den rutinemæssige monitorering udarbejdes.

Målingernes frekvens kan i startfasen være hyppigere og derefter nedsættes til de frekvenser, der foreslås i denne vejledning.

I denne vejledning skelnes mellem "ikke mikrobiologisk følsomme" produkter og "mikrobiologisk følsomme produkter". Produkter som vurderes til at være "mikrobiologisk følsomme" er eksempelvis vandholdige salver/cremer, miksturer og linimenter. I vurderingen kan også indgå applikationsmåden. Eksempelvis vil linimenter til anvendelse på læderet hud eller sårflader være særligt følsomme produkter.

Forudsætning for udarbejdelse af et monitoreringsprogram er et grundigt kendskab til bl.a.:

Produkttype:	Mikrobiologiske krav til færdigvaren Produktets mikrobiologiske følsomhed
Lokaler/udstyr:	Udstyr: Åbne/lukkede systemer Processer/arbejdsgange Ventilation Overflader Indretning
Mikrobiologisk produktkontrol:	Stikprøvevis/batchvis Færdigvare Råvarer Pakkematerialer
Personale:	Adfærd

3.1 Grænser

Gruppen anbefaler, at der udføres partikel kontrol og mikrobiologisk kontrol. Den mikrobiologiske kontrol bør omfatte luftmålinger og overflader med produktkontakt.

3.1.1 Partikel kontrol

Metode:	Partikelmåling i luft.
Grænser:	<u>I hvile:</u> <20.000 partikler/m ³ ≥5 µm (svarede til <570 partikler/ft ³ ≥5 µm) <u>Under produktion:</u> Grænserne fastsættes individuelt.
Måleposition:	Kritiske positioner, antallet af målepositioner afhænger af rummets areal og klasse.
Frekvens:	1-2 gange årligt.

3.1.2 Mikrobiologisk kontrol

3.1.2.1 Luft

Metode:	Luftkim måling.
Grænser:	<u>Under produktion:</u> Ikke mikrobiologisk følsomme produkter: <500 cfu/m ³ bestemt som et gennemsnit. Mikrobiologisk følsomme produkter: <200 cfu/m ³ bestemt som et gennemsnit.
Måleposition:	I relevante produktionslokaler så tæt på processen som muligt.
Frekvens:	Ikke mikrobiologisk følsomme produkter: 1-2 gange årligt ved produktion. Mikrobiologisk følsomme produkter: 1-4 gange årligt ved produktion.

3.1.2.2 Inventar og produktberørte overflader

Metode:	Kontaktplader og svaberprøver.
Grænser:	<u>Inventar og rengjort udstyr:</u> <50 cfu/plade (diameter 55 mm) for ikke mikrobiologisk følsomme produkter. For mikrobiologisk følsomme produkter fastsættes grænsen individuelt (jf. pkt. 4 "Diskussion").
Måleposition:	Fastsættes individuelt.
Frekvens:	1-2 gange årligt.

3.2 Udførelse af hygiejnomoveringsprogram

Det kan anbefales at udføre hele monitoreringsprogrammet samtidig, da man herved opnår et kendskab til alle parametre på en gang. Der bør i samme omgang kobles hygiejneovervågning af personalet på, og produkterne bør testes mikrobiologisk.

4. DISKUSSION

4.1 Partikel kontrol

Der er ikke formuleret officielle krav til partikeltallet i ikke-sterile produktionslokaler.

Partikler $<5 \mu\text{m}$ følger luftstrømmen og sedimenterer ikke, og påvirker derfor næppe produktets mikrobiologiske kvalitet. Gruppen har derfor fundet det relevant kun at måle på partikler $\geq 5 \mu\text{m}$. Denne partikelfraktion er samtidig en af de vigtigste kontamineringskilder fra personalet i form af f.eks. hudskæl og aerosoler fra mund og næse.

Under produktion skal der kun udføres partikelmålinger ved ikke støvende processer, som eksempelvis fremstilling og påfyldning af salver. Kravene til støvende processer, som f.eks. sigtning af råvarer og tabletering, har arbejdsgruppen valgt ikke at vurdere, da de lokale forhold og processernes karakter vil have stor indflydelse på niveauer og dermed fastsættelse af grænser. Dog er det vigtigt, at man også ved disse arbejdsprocesser kender lokalets ventilationsforhold og oprensningstid. Ved måling af partikler $<5 \mu\text{m}$ bestemmes udelukkende ventilationsanlæggets kapacitet, mens måling af partikler $\geq 5 \mu\text{m}$ bestemmer oprensningen som en blanding af ventilation og sedimentation. Oprensningstid kan eksempelvis udtrykkes som den tid, det tager at reducere partikeltallet til 10% af udgangsniveauet.

Partikelmålinger bidrager med værdifulde oplysninger, f.eks. ved vurdering af ventilationsfiltrenes effektivitet, lokalets oprensningstid og operatørernes adfærd. På dette grundlag findes partikelmålinger relevant.

Antallet af målepositioner kan beregnes ved hjælp af Federal Standard 209E. I et klasse 100.000 (eller D) rum på 100 m^2 skal der for eksempel være mindst 4 målepositioner, dog skal der altid uanset lokalets størrelse udføres målinger fra mindst 2 positioner. Se derudover øvrige krav i ovennævnte standard.

4.2 Mikrobiologisk kontrol

I DLS 98 er angivet grænser for højst tilladte antal mikroorganismer i ikke-sterile lægemidler.

De væsentligste kilder til mikrobiel kontaminering af produkterne er operatører, luft og udstyr. Der er valgt dels at udføre luftkimmålinger og dels at anvende kontaktplader og evt. svaberprøver til monitorering af inventar og produktberørte overflader.

I en opstartsfasen bør målingerne udføres hyppigere, så der opnås kendskab til normal niveauet og evt. årstidsvariationer. Dette skal danne baggrund for fastsættelse af accept- og aktionsgrænser (alert/action limit).

Frekvensen afhænger af produkternes mikrobielle følsomhed. Der bør måles hyppigst i lokaler, hvor der fremstilles mikrobiologisk følsomme produkter.

Ved luftkimmålinger skal man være opmærksom på årstidsvariationer. For at kunne sammenligne resultater bør målingerne være fra samme årstid.

4.2.1 Luftmålinger

Ved luftkimmålinger anvendes slitsamplers eller tilsvarende udstyr til måling af antal kim pr. volumenenhed.

Grænsen på 500 cfu pr. m³ er klassificeringen af et "D" lokale og stammer fra "Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products", Vol 4, 1992 Annex 1 "Manufacture of Sterile Medicinal Products" før ændringen af annexet. I GMP guiden, Vol 4 1997 Annex 1 er kravet ændret til 200 cfu pr. m³. Det er på disse to niveauer, gruppen har valgt at differentiere mellem to "følsomhedsniveauer".

Målepositionerne skal være så tæt på produktionsprocessen som muligt.

Der udføres ikke målinger i hvile, da operatørerne er den væsentligste kilde til mikrobiologisk forurening.

4.2.2 Inventar og produktberørte overflader

Det anbefales at anvende kontaktplader og svaberprøver. Der bør fortrinsvis benyttes kontaktplader, da svaberprøver er behæftet med en usikkerhed. Svaberprøver bør anvendes på svært tilgængelige steder.

Der er ikke defineret grænser, som derfor fastsættes individuelt. Det anbefales, at udgangspunktet for opstilling af grænser er 50 cfu/plade (diameter 55 mm) for ikke mikrobiologisk følsomme produkter, svarende til kravene i GMP guidens Annex 1, 1997 (klasse D). Baggrunden for ikke at fastsætte (for snævre) grænser er, at der hersker usikkerhed om betydningen heraf for produktets mikrobiologiske kvalitet. Hertil kommer, at primæremballage ofte ikke testes rutinemæssigt, derfor kendes kontamineringsbidraget herfra formentlig kun sjældent.

For mikrobielt følsomme produkter fastsættes individuelle grænser afhængig af krav til færdigvaren.

Grundlaget for en fastsættelse af grænser kan f.eks. være sammenhæng mellem kimtal på kontaktplader/svaberprøver og kimindhold i produkter.

5. LITTERATURLISTE

1. Danske Lægemiddelstandarder 1998, Lægemiddelstyrelsen, december 1997.
2. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV, Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products, edition 1992.
3. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Medicinal products for human and veterinary use, edition 1997.
4. Federal Standard Airborne Particulate cleanliness classes in clean room and clean zones (FED-STD-209E).
5. Pharmaceutical Technology, "Microbiological Monitoring of Environmental Conditions for Nonsterile Pharmaceutical Manufacturing", PhPMA Environmental Monitoring Working Group, p. 58 ff, March 1997.