



**MINISTRY
OF HEALTH**



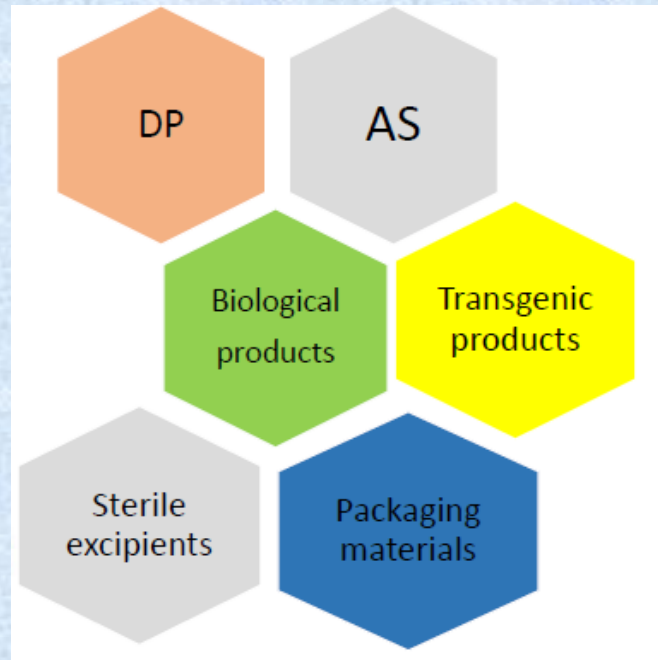
For a healthier life

רשמים ממפגש בכנס מפקחים 2019 Toyoma

Annex 1

- המסמך כולל נושאים שנדונו עם התעשייה במהלך ביקורות והמדריך מדגיש את הציפייה של המפקחים
- 11 נציגי מדינות השתתפו בטיפול בטיוטת הנוהל החל מ-2015
- התכנון : בין דצמבר 2019 לפברואר 2020 המסמך יועבר להערות הציבור. הנוהל ייסקר על פי ההערות ברבעון השני של 2020 , יעבור ל-COMMISSION ב-רבעון השלישי של 2020 .
- האלמנטים שנוספו- ייצור, חדרים נקיים, טכנולוגיות BARRIER, חיטוי, מערכות סגורות ולשימוש חד פעמי, ליאופיליזציה, בקרת זיהום, טכנולוגיית BFS, עיקור באמצעות חום יבש או רטוב, ניטור סביבתי כולל סימולציה אספטית ובדיקה ויזואלית

הנוהל מכסה תכשירים סטריליים (DP), ייצור API סטרילי (AS) וכן אקסיפיאנטים וחומרי אריזה סטריליים, מוצרים ביולוגיים וטרנסגניים



אתר המייצר תכשירים/חומרים סטריליים נדרש ל- MIA
עבור האתרים האחרים (הקרנה/ חומרי אריזה) נדרש ביצוע
הערכה בהתאם ל- ANNEX 1 והיצרן של התכשיר המוגמר צריך
להחליט מה הפערים והאם מתאים לנדרש.

ה- ANNEX מפריד בין סיווג להסמכה

סיווג לפי ISO 14644 (PART 1-9) הינו חלק מהסמכה

CLASSIFICATION

Grade	Maximum limits for particulates $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for particulates $\geq 5.0 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not applicable	Not applicable
B	3 520	352 000	Not applicable	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	To be defined	29 000	To be defined

ה-ANNEX הגיע לקונצנזוס, בהתאם לטבלה של ISO, לגבי חלקיקים בגודל 5 מיקרון מאחר ומדידת 20 חלקיקים היא בעייתית ולכן החשיבות בקלסיפיקציה היא לגודל חלקיקים של ל-0.5 מיקרון

עבור GRADE D המפעל יחליט על גבול בפעולה עבור שני גדלי החלקיקים על סמך ההיסטוריה של התוצאות. ה-ISO איננו מגדיר קווליפיקציה אבל ידוע שהחדר נקי צריך להתאים ל-INTENDED USE

קווליפיקציה/הסמכה-

שיטה להערכת רמת ההתאמה של חדרים מסווגים או ציוד של אוויר נקי לשימוש המיועד. הנ"ל כולל, אך איננו מוגבל לבדיקות חלקיקים חיים באוויר וריכוז החלקיקים על גבי משטחים

Test	Specification
Leak and integrity Filter test	Site's protocol and ISO 14644 part 3
Air flow measurement/ Airflow velocity	Site's protocol clean up period (15-20 min) 0.36 – 0.54 m/s (guidance value)
Microbial contamination	
Temperature	Site's protocol
Humidity	Site's protocol
Air pressure differentials	min 10 Pascals
Airflow visualization	Site's protocol (Cleanliness protected)

בהסמכה השנתית יש צורך גם בהסמכה מיקרוביאלית.
 במקום הגבול שהיה ל-GRADE A רשום כעת NO GROWTH.

QUALIFICATION

Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (a)	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A	No growth		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

בסדנה שכללה 160 מפקחים כולל FDA, אירופה, יפן ומדינות נוספות החברות ב- PICS נשאלו השאלות הבאות:

1. כמה נקודות דיגום למיקרוביולוגיה יש להציב בחדר נקי לצורך הסמכה ראשונית?



א- זהה למספר הנקודות לחלקיקים לא חיים?

ב- בהתבסס על תוצאות הקלסיפיקציה?

ג- מתבסס על ניהול סיכונים

יש לקחת בחשבון שבהסמכה ראשונית מעוניינים לפרוש כמה שיותר ניטור על פני החדר ולכן 75% מהמפקחים חשבו כי ליד כל נקודה לחלקיקים לא חיים, יש להציב נקודה לדיגום חלקיקים חיים. בנוסף יש לקבוע נקודות ניטור על פי התהליך המתוכנן לפי ניהול סיכונים.

שאלה 2

כמה נקודות לניטור מיקרוביאלי נדרשות בהסמכה חוזרת?

והאם יש הבדל בין ה-GRADES השונים : A/B ל C/D (מבחינת התשובה לשאלה)

1. דומה להסמכה הראשונה (25%)

2. מספר מופחת מההסמכה הראשונה אך יותר נקודות מהניטור הרטיני(22%)

3. מבוסס סיכונים (הפחתת נקודות הדיגום וכולל תוצאות של ניטור רוטיני) (55%)

• עבור אזורים בסיווג A/B התשובה 1-

• עבור C/D ניתן על סמך ניהול סיכונים אבל גם להסתמך על תוצאות שנתיות להחליט על פחות נקודות

לסיכום : ניהול סיכונים אך גם בהתבסס על ISO

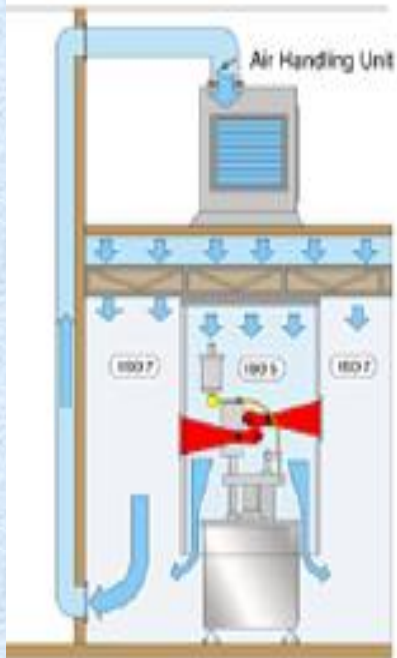
טכנולוגיית BARRIER

- על מנת למנוע זיהום של התכשיר ומרכיביו, צריכה להיות הפרדה בין העובד לפריטים אלו ולכן ה-ANNEX מדבר על BARRIER TECHNOLOGY ולא דווקא מגדיר איזולטורים
- בתחילת שנות ה-2000 היה מקובל CURTAINS וכעת האנקס דורש במקום SOFT WALLS טכנולוגיית BARRIER
- חשיבות רבה לאופן התכנון של ה-BARRIER. הרחקת העובד מהתהליך
- ארגונומיה היא חשובה על מנת שהעובד ישתמש בכפפות ה-RABS באופן נוח, שתתאפשר קלות בניקיון, שיהיו הפרשי לחצים

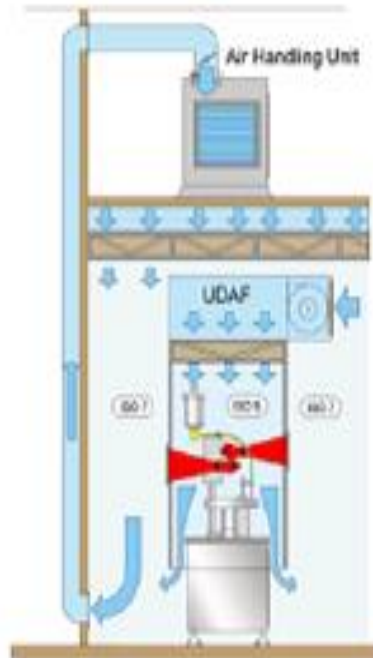
BARRIER טכנולוגיית

- ישנם מספר סוגי barriers : RABS פתוחים, RABS סגורים, איזולטורים
- בתמונה מטה :
- RABS פסיבי פתוח- האוויר היוצא מהמכונה נשאב מהRABS למערכת טיפול באוויר של החדר שגם דוחפת אוויר מסוגן Grade A למכונה.
- RABS פעיל- למכונה יש יחידת טיפול באוויר משל עצמה ללא תלות ביחידת הטיפול באוויר של החדר. היא מקבלת אוויר באופן עצמאי. עדיין האוויר היוצא מהמכונה נשאב ליחידת האוויר של החדר
- RABS פסיבי סגור- היחידה השואבת אוויר שייכת לחדר
- RABS פעיל סגור- כולל מנגנון עצמי לשאיבה והעברת האוויר דרך יחידה עצמאית

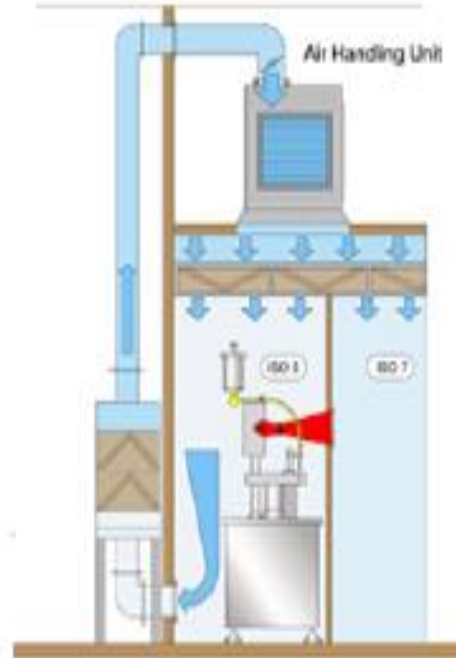
"PASSIVE" RABS



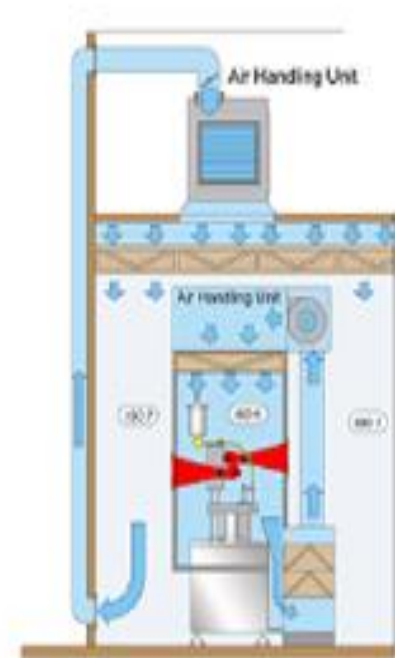
"ACTIVE" RABS



"PASSIVE" CLOSED RABS



"ACTIVE" CLOSED RABS



החלפת הכפפות שב- RABS היא חשובה-

עיקור הכפפות, בדיקת שלמות (LEAK TEST) ל-

BARRIER ולכפפות ובדיקה ויזואלית של הכפפות לפחות

BARRIER TECHNOLOGIES

Monitoring/maintenance

- ♦ **Regular leak testing and glove testing**

- ✓ At least at the beginning and end of each batch

- ♦ **Systematic Visual inspection**


- ✓ Before the beginning and end of session

- ✓ When replaced

- ♦ **Maintenance**

- ✓ Description and frequencies

- ✓ Glove replacement, inspection, testing



Cleaning
Decontamination
Monitoring

שיטות ניטור <u>לאיזולטור</u> לאזור	תדירות ניטור (כלומר לפני פעילות, במהלך פעילות, תחילת פעילות, לאורך כל הפעילות, בסוף פעילות, אחרי פעילות)
ניטור אוויר אקטיבי	סט אפ , תחילת פעילות וסוף פעילות
ניטור נייח	לאורך כל הפעילות
משטחים (צלחות מגע/SWABS)	בסוף פעילות (סוף יום או סוף אצווה)
ניטור עובדים (כפפות/ביגוד)	כפפות של האיזולטור בסוף אצווה, לפני יציאה מהחדר (כפפות עובד)
חלקיקים ($0.5/5 \mu\text{M}$)	סט אפ ולאורך כל הפעילות
שיטות ניטור ל-BSC לאזור GRADE A	תדירות ניטור (כלומר לפני פעילות, במהלך פעילות, תחילת פעילות, לאורך כל הפעילות, בסוף פעילות, אחרי פעילות)
ניטור אוויר אקטיבי	סט אפ , תחילת פעילות וסוף פעילות
ניטור נייח	לאורך כל הפעילות
משטחים (צלחות מגע/SWABS)	בסוף פעילות (סוף יום או סוף אצווה)
ניטור עובדים (כפפות/ביגוד)	כפפות בכל הפרעה משמעותית (כגון חיבור אספטי), לפני יציאה מהחדר (כפפות וביגוד)
חלקיקים ($0.5/5 \mu\text{M}$)	סט אפ ולאורך כל הפעילות
שיטות ניטור ל-BSC לאזור תומך GRADE B	תדירות ניטור (כלומר לפני פעילות, במהלך פעילות, תחילת פעילות, לאורך כל הפעילות, בסוף פעילות, אחרי פעילות)
ניטור אוויר אקטיבי	פעם במשמרת או באצווה בהתחלה או בסוף הפעילות
ניטור נייח	בכל אצווה במהלך פעילות לכל ארכה
משטחים (צלחות מגע/SWABS)	בסוף פעילות (סוף יום או סוף אצווה)
ניטור עובדים (כפפות/ביגוד)	לפני יציאה מהחדר (כפפות וביגוד)
חלקיקים ($0.5/5 \mu\text{M}$)	לפחות פעם במשמרת או באצווה בהתחלה או בסוף הפעילות

סדנא

- חברה ייצרה אצוות תכשיר סטרילי להזרקה במילוי אספטי ב- RABS (GRADE A). התבצע ניטור חלקיקים חיים ולא חיים בנקודות נבחרות לכל אורך המילוי הקריטי, כולל במהלך חיבור חלקי המכונה. ניטור חלקיקים לא חיים עמד בגבולות המפרט, עם זאת באזור המילוי התקבלה תוצאה חיובית של 1 מושבה למטר בשלישית שזוהתה כפנציליניום. הניטור של GRADE B עמד בגבולות המפרט לחלקיקים חיים ולא חיים. כל דוגמאות התכשיר עברו בדיקת סטריליות בהצלחה.
- מנה את האספקטים הקשורים לציוד (דוגם אוויר, RABS, ציוד ייצור) שעל החברה להתייחס אליהם בחקירת גורם השורש
- להלן מקצת מתשובות המפקחים שהשתתפו בסמינר : הסמכת המכונה והכפפות שלה, HEPA +HVAC פילטרים, טכניקת דיגום, דקונטמינציה /חיטוי, אופן הכנסת פריטים לאזור הקריטי, הפרשי לחצים, RATE OF FALSE NEGATIVE , במעבדה, אופן העיקור של צלחת דיגום האוויר (MASS 100)

בסדנת עבודה נשאלו המפקחים מהי הציפיה עבור
תדירות ניטור חלקיקים וניטור מיקרוביאלי במנדפים
(BSC) לעומת איזולטורים?

- המסקנה הייתה כי צריך את כל השיטות הן
באיזולטור והן במנדפים. אם היצרן איננו יכול לבצע
שיטה מסוימת עליו להביא לכך הצדקה.

חיטוי Barriers

- שיטת דקונטמינציה ולידית ומבוקרת, בפרמטרי מחזור מוגדרים,
- **חיוני לבצע ניקיון לפני החיטוי, אחרת, חלקיקים יכולים לפגוע ביעילות הדקונטמינציה.**
- **יש לספק הוכחה שלחומר אין השפעה שלילית על התכשיר הסטרילי המיוצר ב-RABS או באיזולטור**
- **לאיזולטורים**, תהליך הדקונטמינציה יהיה אוטומטי ויכלול חומר ספורוצידי בצורה מתאימה (כלומר גז, תרסיס) כך שיובטח חיטוי עמוק של פנים האיזולטור. שיטת הדקונטמינציה (ניקיון וחיטוי עם ספורוציד) תהפוך את המשטחים הפנימיים והקריטיים של האיזולטור לחופשיים ממיקרואורגניזמים חיים.
- **למערכות RABS**- החיטוי יכלול שימוש רוטיני בחומר ספורוצידי בשיטה ולידית, והמוכיחה כי באופן רובסטי היא מחטאה את המשטחים הפנימיים ומבטיחה סביבה מתאימה לעבודה אספטית

חיטוי בהעברה לליבה האספטית

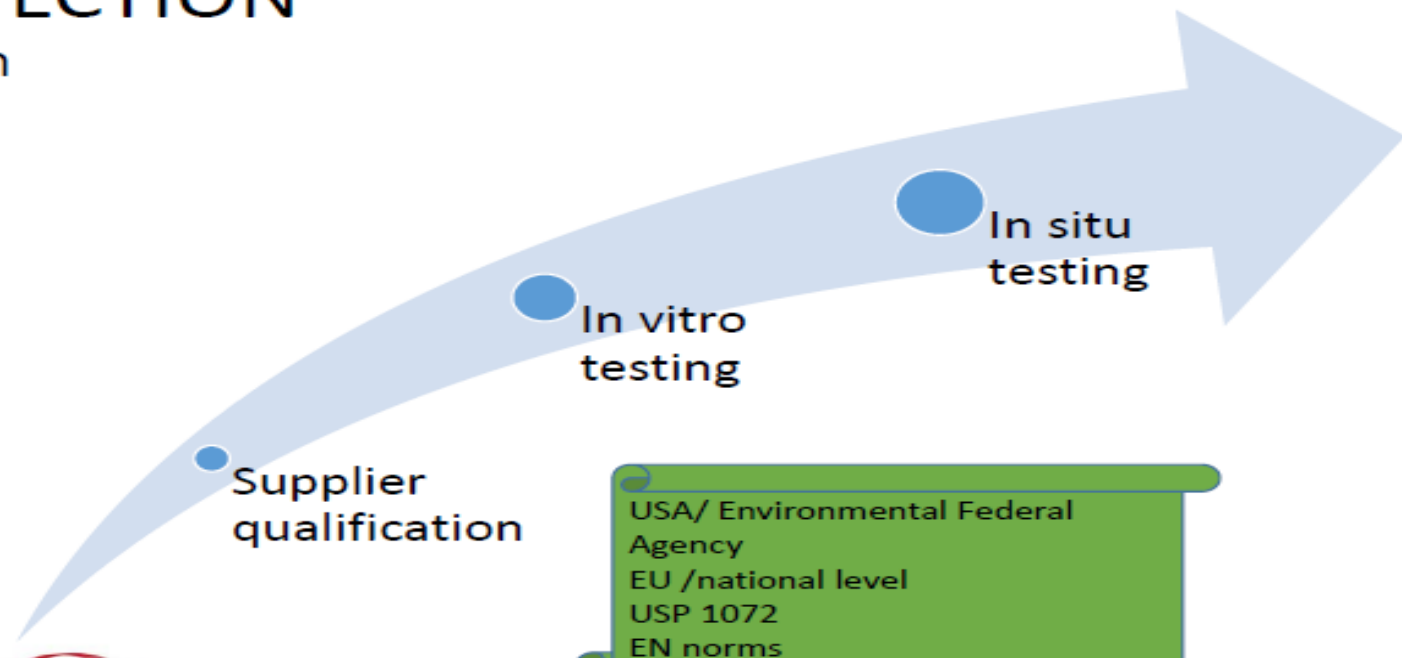
- ה-Annex מגדיר שיש לנקות ולחטא Items כשעוברים מאזור ניקיון נמוך לגבוה להימנעות מחדירת זיהום.
- "התנועה של חומר או ציוד מאזור נמוך או לא מסווג לאזורים נקיים ב-grades גבוהים תתבצע לאחר ביצוע ניקיון וחיטוי המקושרים לסיכון ובקו אחד עם האסטרטגיה לבקרת זיהום (CCS)".
- שיטת החיטוי תוכח כאפקטיבית בהפחתת כל מזהם על האריזה לרמות מקובלות על מנת להכניס את הפריט לאזורי Grade A ו-B
- כל פריט לא מאושר הדורש העברה יש לאשרו מראש כיוצא מן הכלל. יש ליישם ולתעד ניהול סיכונים מתאים ומדדי מיטיגציה על פי אסטרטגית הבקרה (CCS) ולכלול חיטוי ספציפי ומשטר ניטור שיאושר על ידי הבטחת איכות.
- לניקיון יש לבדוק כי מוגדרים : דטרגנט, גבול לשאריות, שטיפה, הוכחת יעילות ונהלים
- לחיטוי משטחים : יש לבצע ולידציה (זמן מגע/משך זמן), החומרים יהיו מבוקרים/סטרייליים (עבור A/B), שימוש בחומר ספורוצידי, יעילות שטיפה , נהלים.
- חיטוי החדר הנקי : Aerosolized, Fogging, Gassing. ולידציה (משך זמן מגע), שימוש בחומר ספורוצידי, נהלים

ולידציה לחומר החיטוי:

להסמכת הספק-חשיבות רבה, בעיקר נושא העיקור של החומר. יש תקנים המגדירים דרישות לגבי חומרי החיטוי (USA/environmental Federal Agency, EU/national level, USP 1072, EN Norms ולידציה:

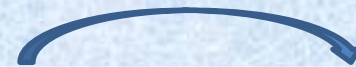
- פאזה 1 : EN 1275 (בקטריות) EN 1040 (פטריות), EN 14347 (ספורות)
- פאזה 2 : קופונים על פי EN 13697
- פאזה 3 : In Stu assessment של הספק וניטור

DISINFECTION validation



עיקור בחום באמצעות לחות

- בהגדרת איכות הקיטור נדרשים 2 פרובים אחד לתהליך והשני לבקרה
- טמפרטורה, לחץ, זמן אקווליברציה, משך החשיפה
- ולידציית תהליך : Leak test (שבועי אם לא מסלקים אוויר אם מסלקים אוויר צריך באופן יומי), ואקום, סילוק אוויר במקרה של porous load (יומי)



System qualification:	Cycle validation:	Regular monitoring
<ul style="list-style-type: none">• Steam Quality• Additive limit• Steam dryness• Double probe	<ul style="list-style-type: none">• Pressure/temperature• Equilibration time• Exposure time	<ul style="list-style-type: none">• Leak test in case of no vacuum (weekly)• Air removal in case of porous load (daily)

מערכות לשימוש חד פעמי

- מערכות סגורות- יתרונות

- כאשר מדובר במערכות אטומות כגון מנירוסטה, היתרונות

הם :

- המערכות הן קבועות, ניתנות לשימוש חוזר , מסלולי

המוצר מוגדרים, מתבצע CIP/SIP, מיקום המערכת מוגדר על ידי סיכון (עומדים בעל לחץ)

- Fixed tanks / reusable

- Product pathways defined

- CIP & SIP

- Fixed location defined by risk (over-pressurized)

• חסרונות של מערכות קבועות :

זיהום צולב, זיהום, תחזוקת המכלים, חיבורים אספטיים, קשה לבצע בדיקה ויזואלית .

□ Cross contamination issue

□ Contamination issue

□ Tank maintenance

□ Aseptic connection

□ No visual check

מערכות לשימוש חד פעמי

- כאשר מדובר במערכות חד פעמיות כל החסרונות שהוזכרו קודם לכן מהווים יתרונות-
- היתרונות: אין צורך בניקיון בוולידציה של ניקיון, CIP, עיקור, תחזוקה. האיכות תלויה באופן חד משמעי ביצורן הציוד החד פעמי
- החסרונות:
- שקיות שבורות, יש מורכבות לנושא הפעילויות הידניות (צריך לדעת כיצד לחבר), סכנה של זיהום חלקיקי, סכנה של Leakage, בעיית Extractbles, סכנה לפגיעה בשלמות המערכת.

- □Fragile bags
- □Number and complexity of manual operations
- □Complexity of assembly
- □Risk of hole and leakage
- □Risk of particulate contamination
- □Extractbles issue
- □Potential for compromising the system integrity

מערכות חד פעמיות

- חלק חשוב לטיפול בנושא (מיטיגציה) הוא : הסמכת הספק :

- בדיקת הסמכת תהליך העיקור, בדיקת כל יחידה בעת קבלה, תנאי הייצור, עיקור, בדיקה ויזואלית

- Supplier qualification

- Sterilization qualification

- Checking of each unit upon reception

- Manufacture conditions

- Sterilization

- Visual inspection

(Pre Usage Post Sterilisation) PUPSIT

- נדרשת בדיקת מסננים לפני סינון אחרי עיקור ואחרי שימוש
- היה ניסיון של ה-PDA להראות כי אין צורך בבדיקת מסננים לפני שימוש- הניסיון להוכיח שאין השפעה ממסכת נכשל- בשלושה מקרים חורים שהיו בפילטר נסתמו בשימוש בתמיסות מרוכזות.

סימולציה אספטית (MF)

נציגה מה-FDA העבירה הרצאה בנושא MF (Ileana Barreto-Pettit)

לטענתה מדריך ה-FDA לסימולציה אספטית על אף שבתוקף מ-2004 עדיין מאוד רלוונטי.

לא היו תובנות חדשות בנושא מלבד הנושא הבא שהעלה על ידי המרצה:

- בבדיקה ויזואלית של MF - מהו קצב הבדיקה ?
- מי מבצע את בדיקת הויאלים אחרי הדגרה, האם עבר הסמכה, כמה זמן נמשכה הבדיקה?
- נושא עייפות המפעיל בבדיקת עכירות קרקע מזון עולה גם בנקודה זו

(Contamination control strategy) CCS

המסגרת בטבלה הינה האלמנטים שעל החברה לספק

מדדים ארגוניים וטכניים

ידע ושיפור מתמיד	הערכה, ניטור וסקירת נתונים				
	פעילות בקבלנות משנה	חומרים ובקרת איכות	ייצור ותהליך	ציוד ומתקנים	אנשים
	אישור ספק ניהול חומרים שלבי עיקור מומחי ולידציה חוזים כניסה לנתונים ביצוע (performance) ניטור	מפרטים ניהול חומרים פרמטרים ותרומה של: APIs אקסיפיאנטים רכיבים עזרי תהליך חומרי אריזה חומרי ביניים צוברים מוצר מוגמר	עיצוב התהליך SAL IPC הערכת סיכונים לתהליך ולידציה של תהליך מפרטים לחומר ביניים PUPSIT(בדיקת שלמות לפני שימוש לפני עיקור) תנאי הפעלה ניקיון וחיטוי ניהול חומרים	מיקום עיצוב יכולות הרשאות ולידציות תנאי הפעלה תכנון מונעת ניטור ובקרות ניקיון וחיטוי מתכלים מקורות מים קיטור עיצוב ה-HVAC גזים	התחשבות בתרבות השכלה מתאימה ידע מתאים וניסיון לבוש ותהליכי הלבשה אסטרטגיות הסמכה הסמכה לפעילות אספטית
מערכת איכות פרמצבטית					

כיצד נראה ה- Contamination control strategy (CCS)?

במפעל קיים

- אסטרטגיית בקרת הזיהום תהיה קיימת לא בהכרח בפורמט חדש, הוא לא חייב להיקרא כך
- התהליך חייב להיות ממופה והאזורים בעלי הסיכון מודגשים
- יש לקחת בחשבון את האינטראקציות ונקודות ההשקה עבור מתקן חדש
- ה-CCS יהווה חלק מה-Design process.
- כל פעם שיש בקרת שינוי הנוגעת לתהליך מצפים לשינוי ב-Contamination control strategy

ה-CCS מטרתו

למזער את :

- העומס המיקרוביאלי לאורך תהליכי הייצור
- רמת הזיהום השארתי באצווה (batch residual cross over) (contamination)
- רמת שאריות חומרי הניקיון
- האלמנטים של מערכת האיכות שיהיו כלולים ב-CCS כוללים :
- תכנון המתקן (תזרימים, תכנון מערכות, תחזוקה מונעת ושבר, תכניות ניקיון וחיטוי, תכנון מערכת לניטור מיקרוביאלי וחלקיקי).
- תהליכי ייצור (כולל ציוד ייצור, IPC)
- כח אדם (הדרכות, הסמכות, לבוש והיגיינה)
- בקורות תהליך (אישור ספקים, ניהולי סיכונים, ניתוח מגמות...)
- המוצר (חומרי גלם לייצור, IPC ובדיקות תכשיר, חומרי אריזה)

כיצד צריכה להראות בקרת הזיהום? מסמך אחד?, מספר מסמכים עם סיכום מרכזי ומסקנה?

- ה-CCS הינו מסמך בעל פרקים מוגדרים הלוקח בחשבון מוצרים רבים וטכנולוגיות חדשות
- ה-CSS יכול רשימת נהלים ומסמכים מקושרים
- ה-CCS יעבור סקירות על בסיס קבוע ועדכון בהתבסס על נתונים וידע של התהליך
- גבולות רבים נקבעים לאורך המטרות וניהול סיכונים