

AFTI
18 febbraio 2010

GMP annex 1 revision 2008

Fabio Dotto

Ispettorato Regionale Medicamenti
Svizzera del Sud

1



S SCHWEIZERISCHER INSPEKTIONSDIENST
I SERVICE SUISSE D'INSPECTION
S SERVIZIO SVIZZERO D'ISPEZIONE
S SWISS INSPECTION SERVICE



PI 032-2

8 January 2010

**GMP ANNEX 1 REVISION 2008,
INTERPRETATION OF MOST
IMPORTANT CHANGES FOR THE
MANUFACTURE OF STERILE
MEDICINAL PRODUCTS**

AX1 revision 2008

In vigore dal 1 marzo 2009

Prescrizioni per la ghieratura dal 1 marzo 2010

<http://www.picscheme.org/publication.php?id=8>



Norme internazionali

ISO 14644

Clean rooms and associated controlled environments

Part 1: Classification of air cleanliness (1999)

Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1 (2000)

Part 3: Tests methods (2005)

Part 4: Design, construction and start-up (2001)

Part 5: Operations (2004)

Part 6: Vocabulary (2008)



Principi generali

Chiara distinzione fra classificazione (qualifica) da sez. 4 a sez. 7 e monitoring da sez. 8 a sez. 20

Definizione di stato at rest e in operation (sez. 3)

SOP aziendale richiesta per definizione interna

Classificazione in accordo a ISO 14644-1 (limiti AX 1)

Report secondo sez. 4.4 ISO 14644-1 e sez. B 1.4 ISO 14644-3



ISO Classification number (N)	Maximum concentration limits (part/mc)	
	0,5 μm	5 μm
Class 5	3 520	29
Class 6	35 200	293
Class 7	352 000	2 930
Class 8	3.520.000	29 300

Maximum concentration limits (part/mc)				
At rest			In operation	
	0,5 μ	5 μ	0,5 μ	5 μ
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	not defined	



Principi generali

Monitoring secondo ISO 14644-1 non richiesto

**Risk analysis formale e dati di almeno 6 mesi
(frequenze, limiti, posizioni campionamento)**

Revisione periodica limiti e posizioni



Sezione 4 e 5 (classificazione)

Classificazione secondo ISO 14644-1

ISO 4.8 classe A

ISO 5 classe B

ISO 7 classe C

ISO 8 classe D

Classe D non definisce limiti in operation. Limiti stabiliti da azienda su analisi rischi e dati storici



Sezione 6 (classificazione)

Centralina remota per controllo particellare non accettabile

Certificato calibrazione comprensivo lunghezza tubo e materiali

Se calibrazione esterna, qualifica interna contro strumento calibrato



Sezione 7 (classificazione)

Riqualifica in accordo ISO 14644-2

Inoltre (expected):

Classe A: velocità aria, integrity test, $\Delta P = 6$ mesi

Altri approcci giustificati (es. su dati monitoring)



Sezione 8 (monitoring)

Frequenza, posizioni, numero posizioni basati su risk assessment formale

Considerazione dati classificazione e monitoraggio



Sezione 9 (monitoring)

**Zone critiche classe A: monitoraggio continuo
(assemblaggio, produzione)**

No manifolds systems per classe A



Sezione 10 (monitoring)

Classe B: monitoraggio continuo per operazioni con prodotto parzialmente esposto (flacone tappo stoppering LAF mobile)

No manifolds systems per classe B



Sezione 11 (monitoring)

Se manifold systems usati per classi C e D,
qualifica per particelle 0,5 μ e 5 μ
(sedimentazione)



Sezione 12 (monitoring)

Volumi di campionamento tali da correlare escursioni a particolari eventi



Sezione 15 (monitoring)

Classe C e D: numero posizioni, frequenze basate su risk assessment formale.

Monitoraggio continuo non richiesto



Sezione 80 (bioburden monitoring)

Bioburden su ogni lotto prima dell'ultimo step di sterilizzazione (SAL 10^{-6})

Se ciclo overkilling, non richiesto test su ogni lotto; giustificazione per intervallo scelto

Risk assessment per determinare se necessario test endotossine



Sezione 80 (bioburden monitoring)

Sterilizzazione terminale: test su contenitori prima della sterilizzazione finale

**Produzione asepsi: test su campione prima dell'ultimo step di filtrazione
(se filtrazione ridondante, test su campione a monte del set di filtrazione)**



Sezione 120 (vial capping)

Zona circostante ghieratura: classe D

Trasferimento del flacone tappato fino all'operazione di ghieratura: "grade A air supply"

**Definizione "grade A air supply":
aria filtrata HEPA che, al punto di supply,
soddisfa i requisiti particellari della classe A**



Sezione 120 (vial capping)

Qualifica “grade A air supply”:

Solo at rest particellare (macchina e nastro trasportatore funzionanti senza materiali e interferenze operatore)

Sonda misura al punto di supply

Smoke studies (no entrata aria da zona circostante e protezione di tutto il percorso)

Limiti per velocità aria stabiliti e giustificati



Sezione 120 (vial capping)

Monitoraggio “grade A air supply”:

**L’azienda deve definire limiti per contaminazione
particellare e batterica**



Sezione 121 (vial capping)

Robusto sistema per detezione flaconi con tappi mancanti o mal posizionati da scartare preferibilmente prima della ghieratura

Robusta qualifica del sistema di scarto se questo è effettuato dopo la ghieratura (black-out)

Procedure per interventi manuali

Grazie per l'attenzione

Ispettorato Regionale Medicamenti
Svizzera del Sud



S SCHWEIZERISCHER INSPEKTIONSDIENST
I SERVICE SUISSE D'INSPECTION
S SERVIZIO SVIZZERO D'ISPEZIONE
S SWISS INSPECTION SERVICE