

# Rendszerek és folyamatok validálása

Bedő Soma

2016.05.17

# Víz és gőz berendezések

- \* Különböző minőségű vizeket és gőzöket máshogy kell értékelni
- \* Kémia, biológiai tisztaság és endotoxin szinteknek való megfelelés (FDA, EPA)
- \* Különböző folyamatok különböző minőséget követelnek meg
- \* Fontos a megfelelő rendszer kialakítása, mert az utólagos átalakítás nehéz folyamat

# Víz és gőz berendezések

- \* **IQ:** A legmagasabb minőségű vizek gőzök kapják a legnagyobb figyelmet

Megfelelő dokumentáció: Anyag amelyből készült hegesztési folyamatok, kialakítás

- \* **OQ:** tervezési követelmények:

- áramlási sebesség
- hőmérséklet
- nyomás

A legkritikusabb és legproblémásabb pontja ezeknek az érzékeny rendszereknek a tényleges használati pontok. A víznek egy kis feltartóztatása a csövekben és a szelepekben mikrobiológiai szennyeződéshez és az endotoxin szintjére is hatással van.

- \* **PQ:** mintavételezés, annak bizonyítására használt berendezések és műveletek egyenletesen biztosítják a víz és gőz minőséget.

Meghatározott időközönként 6 hétig

Kiértékelés után kritikus pontokon csökkentett mintaszámmal való kiértékelés

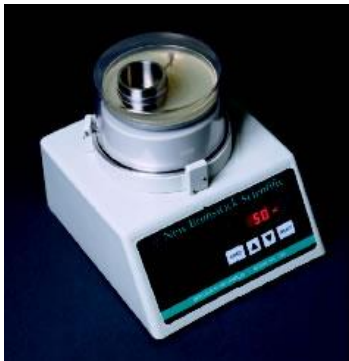
# Külső környezet

- \* Levegő minőségének fontossága a folyamat előrehaladtával folyamatosan növekszik
- \* Függ: ez emberi munkától, a technológiai berendezések kialakításától szerkezetétől, illetve a létesítmények környezeti minőségétől
- \* HVAC (hűtés fűtés légkondicionálás) és HEPA szűrők segítségével
- \* Modern helyeken teljesen elzárt helyeken robotika segítségével embermentes környezet létrehozása
- \* Hagyományos tiszta szobák: Federal Standard 209D szerint 100-as 100000-es osztályzás
- \* Egyéb irányelvek figyelembevétele:
  - Levegőcsere óránként 20-szor
  - a hőmérsékletnek 72 F (22Celsius) +- 5 F
  - relatív páratartalomnak 30-50% között kell lennie

Fontos a rekombináns és patogén mikroorganizmusok használata esetén külön előírások vannak rögzítve (NIH Guidelines for Research Involving for Recombinant DNA Molecules)

# Külső környezet

- \* IQ: légcsatorna kialakítására HEPA szűrőkre és HVAC rendszerre megfelelő dokumentálás készítése . Ügyelni kell hogy a kialakítás során por és törmelékek ne legyenek jelen → HEPA szűrők eltömődését okozza.
- \* OQ: Kiértékeli a szobák nyomását légsebességet hőmérsékletet relatív páratartalmat. Áramlási sebesség, levegő áramlási viszonyok 100-as osztályban füst rudak vagy szén dioxid gőz segítségével
- \* PQ: a fertőtlenítési és tisztítási folyamat után kell elvégezni. Életképes részecskék nyomon követése STA-val és Reuters centrifugális számlálóval. Az ellenőrzést intenzíven végzik néhány meghatározott időpontokban és ezt részletesen kiértékelik. Korlátozott beléptetés és a megfelelő személyzeti képzés nagyon fontos a folyamat során.



STA



RCS

# Sűrített gázok

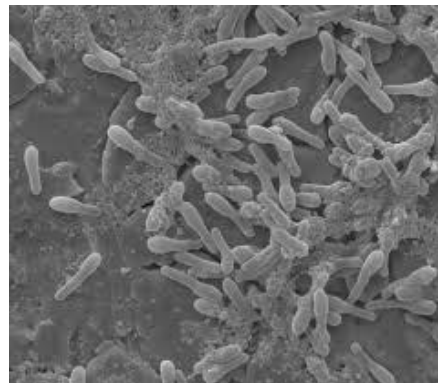
- \* A sűrített gázok (levegő, hélium nitrogén oxigén szén-dioxid) a jelen vannak a biotechnológiai létesítményekben és ezek érintkeznek a termékkel a különböző folyamatokban
- \* IQ: hitelesíti a nyomás alatt lévő vezetékek tesztjét a megfelelő feliratozást, szűrők telepítését, integrált tesztek és hogy a tároló tankok a megfelelő módon vannak telepítve
- \* OQ: A nyomás és az áramlás követelmények való megfelelés reteszek a riasztók és az automataváltó berendezések megvannak-e
- \* PQ: meghatározza hogy melyik kritikus műveleteknél használnak és a mikrobák és szemcsék szintjének meghatározása. a mikrobák számolása STA módszerrel történik.

# Különböző környezet biztosító kamrák

- \* A hideg és meleg helységeket is kell validálni a folyamat során
- \* Hűtők fagyasztók inkubátorok is szüksége van validálásra
- \* IQ: megfelelően vannak telepítve és kalibrálásuk megfelelő
- \* OQ: hőmérsékleti térkép felvétele előírt hőmérsékleti körülmények be vannak tartva. A reteszelés és vészjelző rendszer validálása
- \* PQ: Kritikus műveletek ellenőrzése

# Vízvezető és Szennyvízcsatorna rendszer

- \* Kevésbé nagy figyelmet a biofarmakológiai létesítményekben
- \* Ott van nagy szerepe, ahol rekombináns vagy patogén mikroorganizmusokat használnak
- \* Megfelelő szintű letalitást kell biztosítani (*Bacillus stearothermophilus*)





# Gőz és szárazhő sterilizálók

- \* Célja a sterilizálás validálásának, hogy igazolja a megfelelő letalitást hogy közöltek a mikroba populációval. Telített gőzzel való sterilizálás esetén az F mennyiséggel szokás kifejezni a hőpusztulási időt

$$F = \int 10^{\frac{(T-T_c)}{z}} dt$$

- \* Ehhez a D és Z érték meghatározása is szükséges

$$F_0 = \sum 10^{\frac{(T-121)}{10}}$$

# Gőz és szárazhő sterilizálók

- \* IQ: . Mivel a hőmérséklet egy kritikus pont a sterilizálás során ezért fontos hogy a kalibrálás megfelelő legyen
- \* OQ: ellenőrzik a ciklusokat riasztórendszereket időmérőket amik ehhez kapcsolódnak. Termoelem-párok elhelyezése hogy a hőmérsékletet figyelemmel lehessen követni. többcsatornás adatgyűjtő van segítségével
- \* PQ: reprezentatív tervezett terhelésen kell folynia. Ez a terhelés általában maximum a tömeg szempontjából. Minden olyan eszközt alá kell vetni amely részt vesz a sterilizálásban. . A termoelemeket hozzákapcsolják az adatgyűjtőhöz és ez alapján számolnak  $F_0$  értéket. Bioindikátort mindig alkalmaznak gőz sterilizáló során.

Szükséges letalitás meghatározása olyan folyamat segítségével történik ahol a biológia terhelést és a hő rezisztenciát meg van határozva. A túlélési aránynak egy az egymillióhoz kell lennie.

# Sterilizing in Place (SIP)

- \* Számos fix és nagy mozgatható tartályok , fermentorok és egyéb feldolgozó berendezések és szállítási vezetékek sterilizálása történik ezen a módon. Tartályokat úgy kell tervezni, hogy sterilizálási nyomásnak megfeleljenek és működjön: 121 fok 15psi Tartályokat korróziómentes anyagból kell h felépüljön : 316 L rozsdamentes acél.
- \* A hőmérséklet szabályozónak helyben kell lennie és képes legyen mérni és kontrollálni a hőmérsékletet +- 0,5 fokkal RTD használnak erre. . A termék szállítási útvonalának is sterilnek kell lenni. Megfelelő hegesztés szükséges → inert gáz as ívhegesztő technikákat használnak. Egyetlen és korrozív felületen a mikrobák meg tudnak tapadni és növekedni képesek. A hegesztéseket egyedileg kell azonosítani szám jelzi rajzzal. A hegesztések állapotáról szóló dokumentumokat és vizuális hegesztési ellenőrzéseket jelentéseket kell fenntartani.

# Sterilizing in Place (SIP)

- \* A szűrők is speciális figyelmet érdemelnek a folyamat során. Úgy kell megtervezni őket, hogy a szűrőanyagok ellenálljanak a hőmérsékletnek és a nyomásnak.
- \* Próba üzemmód végzése
- \* A termoelempárokat szétszórva kell elhelyezni a rendszer belsejében minden gyanús hideg pontot megtalálva. Ezek legfőképpen : a tartály alja, szórófejek a tartály tetején, szűrőházak és a legtávolabbi pont a gőz rendszertől.
- \* Bioindikátorok használata itt is  $F_0$  értéket itt is kiszámolnak
- \* Nehéz kiszámolni hidrofób szűrők esetén

# Cleaning in Place(CIP)

- \* A fehérje gyártásnál maradékok eltávolítása a biotechnológiai folyamatoknál nehéz.
- \* Fontos faktorok a CIP validálásánál : mosószer, idő, hőmérséklet, turbulencia
- \* Kémia ágens meghatározása (NaOH)
- \* Általában szórófejes módszer alkalmaznak
- \* OQ: a szórófej hatékonyságát a elérhető borítottságra. Egy egy módszer, hogy vízben oldható festéket használnak a tartály belső felületén.
- \* Idő, hőmérséklet, tisztítási nyomás, öblítési ciklus, áramlási sebesség meghatározása
- \* PQ: Végső öblítésnél meg kell felelnie a kritériumoknak, a maradéknak a lehető legkisebb értéket kell, hogy elérjen, erre meg vannak határozva különböző határértékek

# Folyamat során használt berendezések

- \* Egyik fontos feladata minősítésnek, hogy nagy jelentősége van a szerkezet anyagainak dokumentálásának. Sok olyan kisebb tárgyat használhatnak a berendezéseknél amelynek szerkezeti anyagai nem alkalmasak a biotechnológiai műveleteknél . A beszerzés költségei a FDA által jóváhagyott anyagokból készült eszközöknek megfizethetetlennek tűnik, de olcsóbbnak tűnik hosszú futási idő esetén mint a annak az anyagnak a független hitelesítése amelyet a folyamathoz használunk. Fontos hogy nem szivároghat nem kívánatos extraháló anyag a gőzfolyamatok során.
- \* A fermentáció során a hőmérséklet pH és oldott oxigén megfeleljen a megadott paramétereknek
- \* A tartályoknak mint a fermentor vagy a bioreaktor képesnek kell fenn tartania a sterilitást hosszabb ideig a tápanyagok hozzáadásánál folyamatos mintavétel során és a pH szabályozás közben, amelyet olyan teszt segítségével ellenőrzik ami utánozza a tényleges terhelést

# Folyamat során használt berendezések

- \* A folyamatok validálása (minősítése) egyértelmű folyamatnak kell lennie a FDA idézete alapján: : „A folyamat validálása egy olyan dokumentált tervezet amely biztosítja a minőség magas szintjét egy olyan speciális folyamat segítségével, amely egyenletesen állít elő olyan terméket amely megfelel az előre meghatározott előírásoknak és minőségi jellemzőknek.”
- \* Fontos hogyha bármilyen nem kívánatos anyag használnak a fermentáció, tisztítás, kinyerés során az a végső termékbe nem szabad hogy megjelenjen és további lépések amik csökkentik vagy eltüntetik ezeket a komponenseket bizonyítani kell hogy hatásosak és reprodukálhatóak. .
- \* Ha a határértékeket megállapították a folyamat paramétereire amelyek befolyásolják a termék minőségét akkor a határokat validálni kell a termék termelése által az adott limit értékek mellett.
- \* Fontos, hogy ugyanazt a terméket kell a folyamat során létrehozni amit a klinikai tesztek során használtak.
- \* Aszeptikus töltés validálása → ampullák vagy fiolák steril mintákkal vannak feltöltve

# Automata berendezések és számítógépet

- \* Célja hogy a biztosítékot nyújtsanak a hogy a rendszer megfelelően és megbízhatóan működik.
- \* Első feladata a kezelési rendszerek a meghatározása
- \* A rendszer meghatározása Functional Requirement irányelv alapján történik meg.
- \* Ebben fel kell vázolni a teljes folyamatot és irányítást amit alkalmaznak
- \* Az van benne hogy mi kell hogy végre lehessen hajtani nem azt hogy hogyan kell.
- \* Különböző típusú adatokat kell bevinnünk folyamat paramétereit kontrollálva és figyelemmel legyenek kísérve működési interfacek, számítások folyamat dokumentációk, más készülékkel való kommunikálás sikeresen legyen megvalósítva
- \* Bemenetek és kimenetek megfelelő kialakítása
- \* Megfelelő operációs rendszer és szoftver fejlesztése amellyel lehet kezelni a rendszert



# Automata berendezések és számítógépet

## \* A megfelelő szoftver után a hardverek ellenőrzése következik:

vezetékek ellenőrzése készülékektől a számítógép bemeneti csatlakozójáig  
rendszer megfelelő földelését védését és zajszűrését  
megfelelő hálózati csatlakozást biztosítékokat és csatlakozókat  
áramkimaradás és a szünetmentes tápellátás

## Integrált rendszer ellenőrzése:

hitelesíteni hogy szoftver programok amik telepítve lettek azonosak azzal amit a funkcionális tesztekénél hitelesítettek.

riasztó rendszerek ellenőrzése

teljesítményvesztő tesztek végzése hogy ellenőrizék a rendszer újraindulásánál a kezdő procedúrát az adatok státuszát és a dokumentációt

**Funkcionális tesztek elvégzése placeboval vagy vízzel.**

Ezzel hitelesítik a hogy az instrukciónak megfelelő sorrendben zajlanak a folyamatok és a megfelelő funkciók működnek

Köszönjük a figyelmet!

# Kérdések

- \* Miért érdemes FDA által jóváhagyott anyagokat használni a berendezéseknél?
- \* Mit jelent a 100-as osztályozása a Federal Standard 209D szerint? Mit kell még figyelembe venni emellett?
- \* Milyen mosószert szoktak alkalmazni CIP-nél és mire kell figyelni?