

“Microbiologische monitoring: Kwaliteit inzichtelijk gemaakt”



Pavičić Pharmaceutical Microbiology
your Partner for Advice, Projects, Training and e-Learning



Milenko Pavičić

- Farmaceutisch microbioloog, trainer, coach
- 10 jaar research-ervaring
 - Vrije Universiteit (Medische en Orale Microbiologie)
 - Promotieonderzoek
 - Intervet International B.V. (AKZO Nobel)
 - Projectleider, hoofd R&D laboratorium Antibiotica
- 18 jaar Productie en QC-ervaring
 - Intervet International B.V. (Projectleider, “huismicrobioloog” voor productie, QA en QC, hoofd microbiologisch QC-laboratorium)
 - Vele farmaceutische bedrijven (NL, B, D)
 - Ziekenhuisapotheken (NL, B)
- Adviseur NVZA-werkgroep “Microbiologie en hygiëne”



Pavičić Pharmaceutical Microbiology (PPM) V.O.F.

- Advies
- Begeleiding van projecten
- Coaching

Aseptische productie, Sterilisatie, Reiniging, Cleanrooms, Desinfectie, Microbiologie, GMP, Annex 1, Annex 17, QC, Validatie, Kwalificatie, Gedrag, SOPs, Media fills, Environmental Monitoring, Watersystemen, Bemonsteringen, Hygiënisch Design, EU-GMP, FDA-GMP, PhEur, USP, Contaminatierisico's



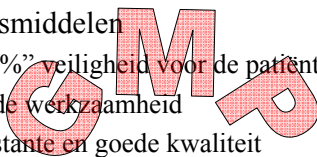
GOP-Innovations

- Cursussen en trainingen
- Praktijktrainingen
- E-learning trainingen



Waar draait het om?

- Geneesmiddelen
 - “100%” veiligheid voor de patiënt (*u en ik!*)
 - Goede werkzaamheid
 - Constante en goede kwaliteit



Risico's

besmetting en vervuiling

- Micro-organismen
- Stofdeeltjes
- Virussen
- Pyrogenen
- Chemische vervuilingen
- Prionen



Productie van steriele geneesmiddelen



- Zeer strikte en streng gecontroleerde condities
- Alle maatregelen zijn gericht op het “buiten de deur” houden van stof en micro-organismen
- Bij het aseptische werken met steriele geneesmiddelen is het doel productbesmetting en vervuiling *IN ABSOLUTE ZIN* te *VOORKOMEN*



Aseptisch versus Steriel

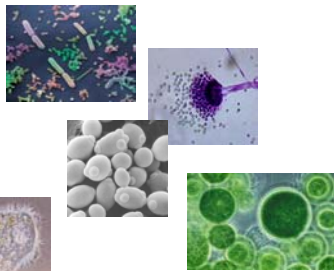
- Aseptisch: voorkomen van besmetting
- Steriel: afwezigheid ($SAL \leq 10^{-6}$) van levende micro-organismen (bacteriën, bacteriële sporen, schimmels, gisten)

ASEPTISCH \neq STERIEL



Micro-organismen

- Bacteriën
- Bacteriële sporen
- Schimmels
- Gisten
- Algen
- Protozoën



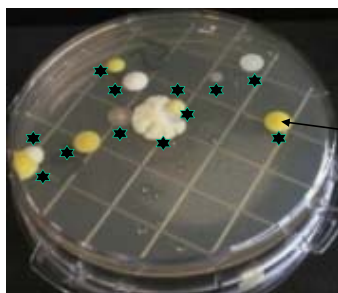
Bacteriën, schimmels, gisten

- Klein (vanaf $3/10.000^{\text{ste}}$ mm = $0.3\mu\text{m}$)
- Onzichtbaar met blote oog
- Gemakkelijk te verplaatsen en te verspreiden
- Kunnen vaak gemakkelijk hechten
- Kunnen vaak goed overleven onder barre omstandigheden (droog, warm, weinig of geen voedsel, desinfectiemiddelen)

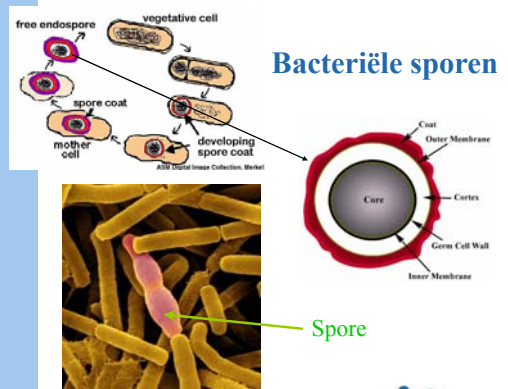


Wat is 1 CFU of KVE?

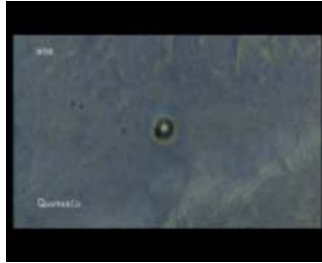
Colony Forming Unit / Kolonievormende Eenheid



Eén kolonie =
1 CFU of
KVE



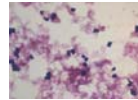
Groei van schimmels en verspreiding van schimmelsporen



GOP

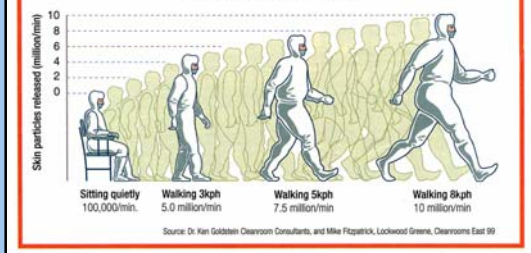
Micro-organismen bij de mens

- Huid (100 tot 10^6 per cm^2)
- Mondholte (10^4 tot 10^7 per ml speeksel)
- Darmen (10^{11} per gram ontlasting)



GOP

The skin we shed



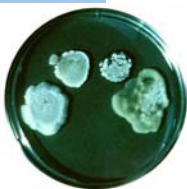
GOP

Een beetje niezen kan toch geen kwaad?

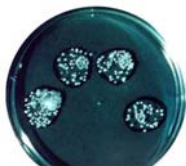


GOP

Ongewassen hand



Gewassen hand



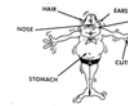
Gedesinfecteerde hand



GOP

Bronnen van contaminatie

- Mensen
- Omgeving
- Water
- Apparatuur
- Installaties
- Kleding
- Gereedschap
- Middelen en hulpmiddelen



STOF



GOP

Hoe schoon moeten wij en de omgeving zijn?



EC Guide to GMP Annex 1

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
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	Not defined

Deeltjes

Levende micro-organismen

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m ³	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-



Cleanroomnormering conform ISO 14644-1

- $C_n = 10^N \times (0.1/D)^{2.08}$
 - C_n : maximum aantal deeltjes \geq bepaalde grootte
 - N: ISO klasse
 - 0.1: constante
 - D: deeltjesgrootte (μm)
- Bijv. ISO klasse 7; in rust; 0.5 μm of ISO klasse 5; in bedrijf; 5 μm



Welke GMP-regels zijn van toepassing?

- GMP-z
- EU-GMP
- PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments
- Wat is de bestemming van de producten?
- Op welke schaal worden de producten bereid?



GMP-Z (1)

Niveaus van productbescherming	Kleding en handhygiëne	Werkruimte	Achtergrondruimte	Luchtbehandeling achtergrondruimte
Beperkte productbescherming	Dagelijks schone kleding en per sessie handschoenen voor eenmalig gebruik; handhygiëne volgens WIP-richtlijn	Werkblad per sessie schoon en gedesinfecteerd	Rustig	Geen eis
Verhoogde productbescherming	Dagelijks schoon broekpak of schone overjas, en per sessie steriele handschoenen, haarbedekking, mondneusmasker; handhygiëne volgens LNU-procedure	Horizontale LAF-kast, veiligheidswerkbank of isolator met overdruk	Afgescheiden; beperkt toegankelijk; goed schoon te houden	Geen eis
Maximale productbescherming	Dagelijks schoon broekpak of schone overjas, en per sessie steriele handschoenen, haarbedekking, mondneusmasker; apart schoeisel; handhygiëne volgens LNU-procedure	Horizontale LAF-kast	Afgescheiden; beperkt toegankelijk; goed schoon te houden, sluis, gladdes afwerking	Klasse D
		Veiligheidswerkbank		Klasse D
		Isolator met overdruk	Geen eis	



GMP-Z (2)

Niveaus van productbescherming	Validatie van de aseptische werkwijze	Persoonsgebonden kwalificatie	Monitoring directe omgeving		
			Lucht	Handschoenen	Werkblad
Beperkte productbescherming	-	-	-	-	-
Verhoogde productbescherming	-	+	-	+	+
Maximale productbescherming	+	+	+	+	+

* Indien voor het gezond maken slechts beperkte productbescherming nodig is, maar verhoging of maximale productbescherming wordt gehanteerd, is de bewaartijd van de beperkte productbescherming (3 uur) wordt aangehouden, is het niet nodig om persoonsgebonden kwalificatie, respectievelijk monitoring van de handen respectievelijk het werkblad uit te voeren.



Hoe garanderen we kwaliteit bij aseptische productieprocessen?



Kwaliteit van asepsis

- Juiste techniek
- Geschikte persoon
- Goede hygiëne
- Juiste omgeving
- Adequate voorzieningen
- Juiste (hulp)middelen
- Juiste materialen



Anno 1890-1900



Anno 2016

Gedrag & Discipline
Training en Kwalificatie
Validatie



Middelen om de kwaliteit van asepsis te meten

- Procesvalidatie: mediafill of mediumsimulatie
 - Nabootsen van productieproces met groeimedium
 - Identieke omstandigheden
 - Routine handelingen
 - Worst-case handelingen
 - Valideren van productieproces
 - Kwalificeren van operators
- Monitoringprogramma



Environmental Monitoring (1)

- Bepalen van aantal en type levende micro-organismen en aantal stofdeeltjes
- Bepalen of een cleanroom of een proces “in control” is (trenden!)
- Instrument voor het definiëren van CAPA's
- Meer monitoren verandert **niets** aan de kwaliteit



Environmental Monitoring (2)

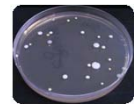
- Bepalen van de kwaliteit van de productieomgeving
- Bepalen van de effectiviteit en kwaliteit van processen, o.a.
 - Productieproces
 - Luchtbehandeling
 - Reiniging en desinfectie
- Bepalen van de kwaliteit van operators
- Signaleren van contaminatierisico's
- Evaluatiemiddel



Microbiologische technieken

sedimentatieplaten

- Meten van lucht/omgevingskwaliteit
- Niet kwantitatief
- Deeltjes vallen op agaroppervlak
- Gevoeligheid afhankelijk van deeltjesgrootte, luchtsnelheid, temperatuur
- Uitdroging medium



Microbiologische technieken

contactafdrukken



- Bepalen van microbiologische kwaliteit van oppervlakken
- Neutraliserende stoffen in agar i.v.m. residu van desinfectiemiddelen of producten
- Alleen toepassen op gladde oppervlakken
- Mediumresiduen altijd wegnemen
- Gebruik van natte platen vermijden



Microbiologische technieken

swabs

- Bemonsteren van onregelmatige en moeilijk bereikbare oppervlakken
- Kwalitatief of kwantitatief
- Uitvoering en techniek beïnvloeden resultaat
- Handelingen vormen risico



Microbiologische technieken

actieve luchtbemonstering

- Impactie (invangen)
 - Invangen van micro-organismen op of in een medium



Kwalificatie en Environmental Monitoring

- Risico-inventarisatie en risico-analyse
- Kwalificatie
- Evaluatie bevindingen en resultaten
- Kwalificatiefase afronden
- Environmental monitoringprogramma



Monsterlocaties

- Waar bestaat risico voor het product?
- Waar is het besmettingsrisico hoog?
- Welke plaatsen zijn moeilijk te reinigen en te desinfecteren?
- Hoe kunnen besmettingen worden verspreid?
- Vormt het bemonsteren een risico?



GMP-Z

Niveaus van productbescherming	Validatie van de aseptische werkwijze	Persoonsgebonden kwalificatie	Monitoring directe omgeving		
			Lucht	Hand-schoenen	Werkblad
Beperkte productbescherming	-	-	-	-	-
Verhoogde productbescherming	-	+	-	+	+
Maximale productbescherming	+	+	+	+	+

* Indien voor het gewenste niveau slechts beperkte productbescherming nodig is, maar verhoging of maximale productbescherming wordt gehanteerd, is de bewaartijd van de beperkte productbescherming (8 uur) wordt aangehouden, is het niet nodig om persoonsgebonden kwalificatie, respectievelijk monitoring van de handen respectievelijk het werkblad uit te voeren.



Alertlimieten

- Waarschuwing voor een ongewone situatie
- Onderzoek
- Bepaal of er (trend) en welke CAPA's nodig zijn



Actielimieten

- Waarschuwing voor zeer ongewone situatie
- Onderzoek
- Bepaal of er (onaanvaardbaar risico, trend) en welke CAPA nodig zijn
- Kans dat het product of proces risico loopt



Noem overschrijdingen van alert- en actielimieten géén OOS maar OOL, deviaties, afwijkingen of limietoverschrijdingen!



Afwijkende monitoringresultaten

Doel van de acties

- Verhoogd besmettingsrisico t.a.v. product?
- Kwaliteit van de cleanroom in het geding?
- Kwaliteit van aseptisch werken in het geding?
- Verdere acties ondernemen?
 - Afwijkingen structureel of incidenteel (trending, periodieke rapportage)?
- Herhaling te voorkomen of weer te komen tot het normale kwaliteitsniveau



Overschrijdingen van limieten

onderzoek/evaluatie bij OOL

- Product impact
- Impact processen
- Impact cleanroom
- Type micro-organisme (karakterisatie of ID)
- Review batchrecords voor opvallende zaken
- Review andere recente EM data (**trending**)
- Review ruimtelogboek
- Controle luchtbehandeling en drukregime
- Training- en kwalificatiestatus
- Interview operators, QC-medewerkers, schoonmakers



Afwijkende monitoringresultaten

Algemeen

- Beoordeling is afhankelijk van type monitoring (rust, bedrijf), monitoringpositie en gevolgde procedures
- Verhoogde alertheid bij “nieuwe” of (potentieel) pathogene micro-organismen



Afwijkende monitoringresultaten

Afwijkingen of verhoogd besmettingsrisico

- Incidentele overschrijdingen
- Structurele afwijkingen
- Bepalen op basis van de laatste metingen en op basis van periodieke kwaliteitsoverzichten



Environmental Monitoring

andere afwijkingen

- (Meer) schimmels
- (Meer) sporenvormers
- Vreemde (= niet behorend tot huisflora) en pathogene micro-organismen
- “Ongewenste”/“objectionable” micro-organismen (PhEur 5.1.4, USP <1111>)



Behandelen van afwijkende en out-of-limit resultaten

- Eenduidige consequente beoordeling
- Duidelijke afspraken
- Duidelijke verantwoordelijkheden
- Zorgvuldig documenteren (duidelijke formulieren/rapporten, onderzoek, evaluatie, conclusie, opvolging)
- Controleren
- Evalueren
- Verbeteren

