QPLAB

A TEAM HANDS-ON WITH YOUR VISION

From Risk to Control: Mastering Contamination in Pharma

➔ **Monitoring with Purpose: Trending Data for Early Detection and Control**

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO

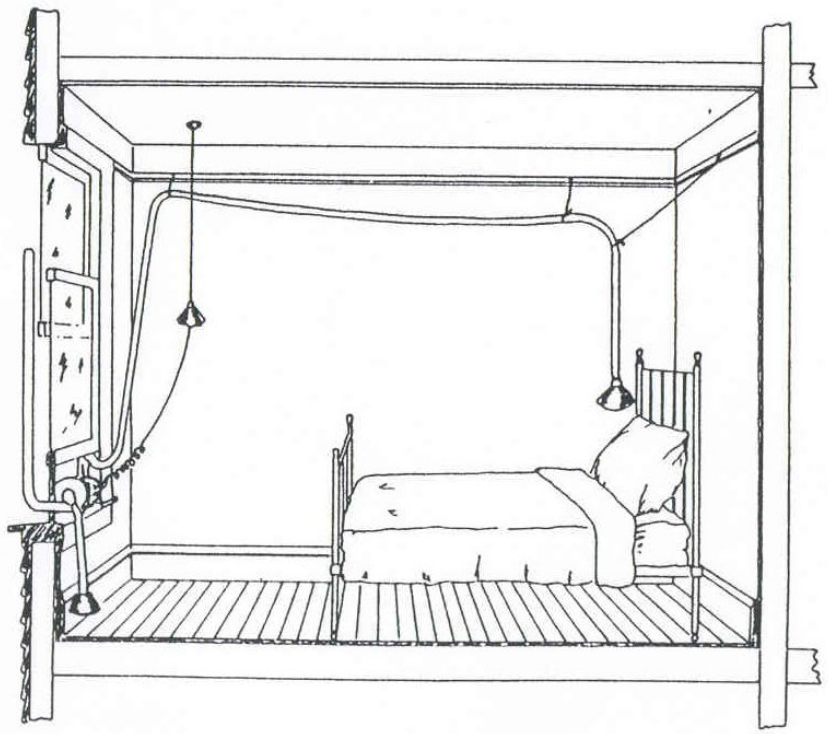


FIGURE 1.1. Ventilation of hospital room in the 1920s. A patient could inhale fresh air from the funnel. Foul air from the floor was extracted by another funnel.

Como se assegura a Esterilidade dos Produtos?

✗ Teste de Esterilidade ...

“Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.”

“Monitoring or testing alone does not give assurance of sterility.”

✔ Garantia da Esterilidade dos Processos Asséticos

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO

Ao assegurar a conformidade de todos os parâmetros do processo de fabrico asséptico, podemos garantir no final que o produto tenha a qualidade esperada!

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO

“Aseptic manufacturing processes are unique since the severity of harm is always going to be high and detection of loss of sterility is always going to be low.”

RISCO = Probabilidade de Ocorrência do Dano X **Severidade** X **Deteção**

Saúde do Doente

GESTÃO DE RISCO

NEW ANNEX 1 - Monitoring Topics

Document map

Section Number	General overview
1. Scope	Includes additional areas (other than sterile products) where the general principles of the annex can be applied.
2. Principle	General principles as applied to the manufacture of sterile products.
3. Pharmaceutical Quality System (PQS)	Highlights the specific requirements of the PQS when applied to sterile products.
4. Premises	General guidance regarding the specific needs for premises design and also guidance on the qualification of premises including the use of Barrier Technology.
5. Equipment	General guidance on the design and operation of equipment.
6. Utilities	Guidance regarding the special requirements of utilities such as water, gas and vacuum.
7. Personnel	Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance regarding the qualification of personnel.
8. Production and specific technologies	Guidance on the approaches to be taken regarding aseptic and terminal sterilization processes. Guidance on the approaches to sterilization of products, equipment and packaging components. Also guidance on different technologies such as lyophilization and Form-Fill-Seal where specific requirements apply.
9. Environmental and process monitoring	This section differs from guidance given in section 4 in that the guidance here applies to ongoing routine monitoring regarding the design of systems and setting of action limits alert levels and reviewing trend data. The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulations (APS).
10. Quality control (QC)	Guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile products.
11. Glossary	Explanation of specific terminology.

NEW ANNEX 1 - Monitoring Topics

- ➔ Redução de ambiguidade e inconsistências
- ➔ Avanços da tecnologia - Produtos e Monitorização
- ➔ Produtos não estéreis

*"...principles of **Quality Risk Management (QRM)**, to ensure that **microbial, particulate and endotoxin/pyrogen** contamination is prevented in the final product."*

*"A **Contamination Control Strategy (CCS)** should be implemented across the facility in order to define all critical control points and assess the effectiveness of all the controls and monitoring measures employed to manage risks to medicinal product quality and safety."*

NEW ANNEX 1 - Monitoring Topics

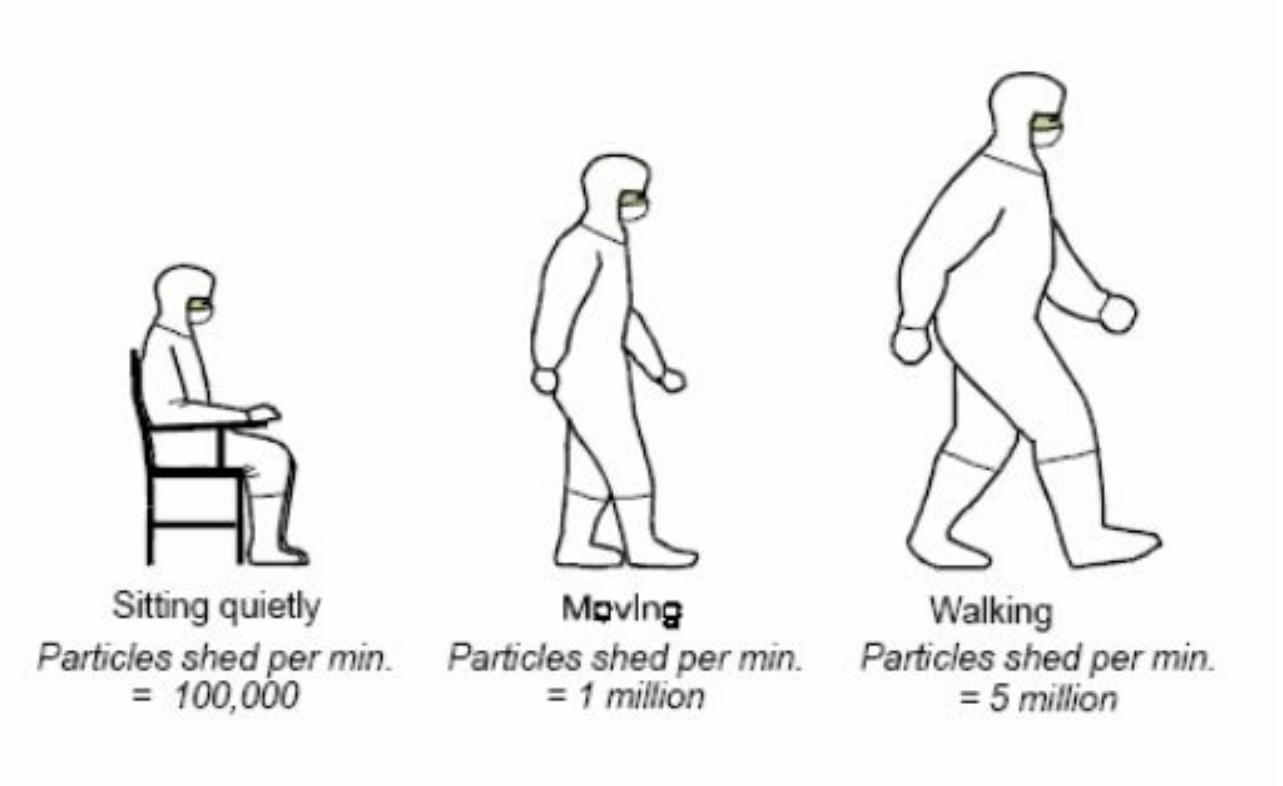
Alternative = 12 x

*"The adoption of suitable alternative monitoring systems such as **rapid methods should be considered by manufacturers in order to expedite the detection of microbiological contamination issues** and to reduce the risk to product. (...) may be adopted after validation has demonstrated their equivalency or superiority to the established methods."*

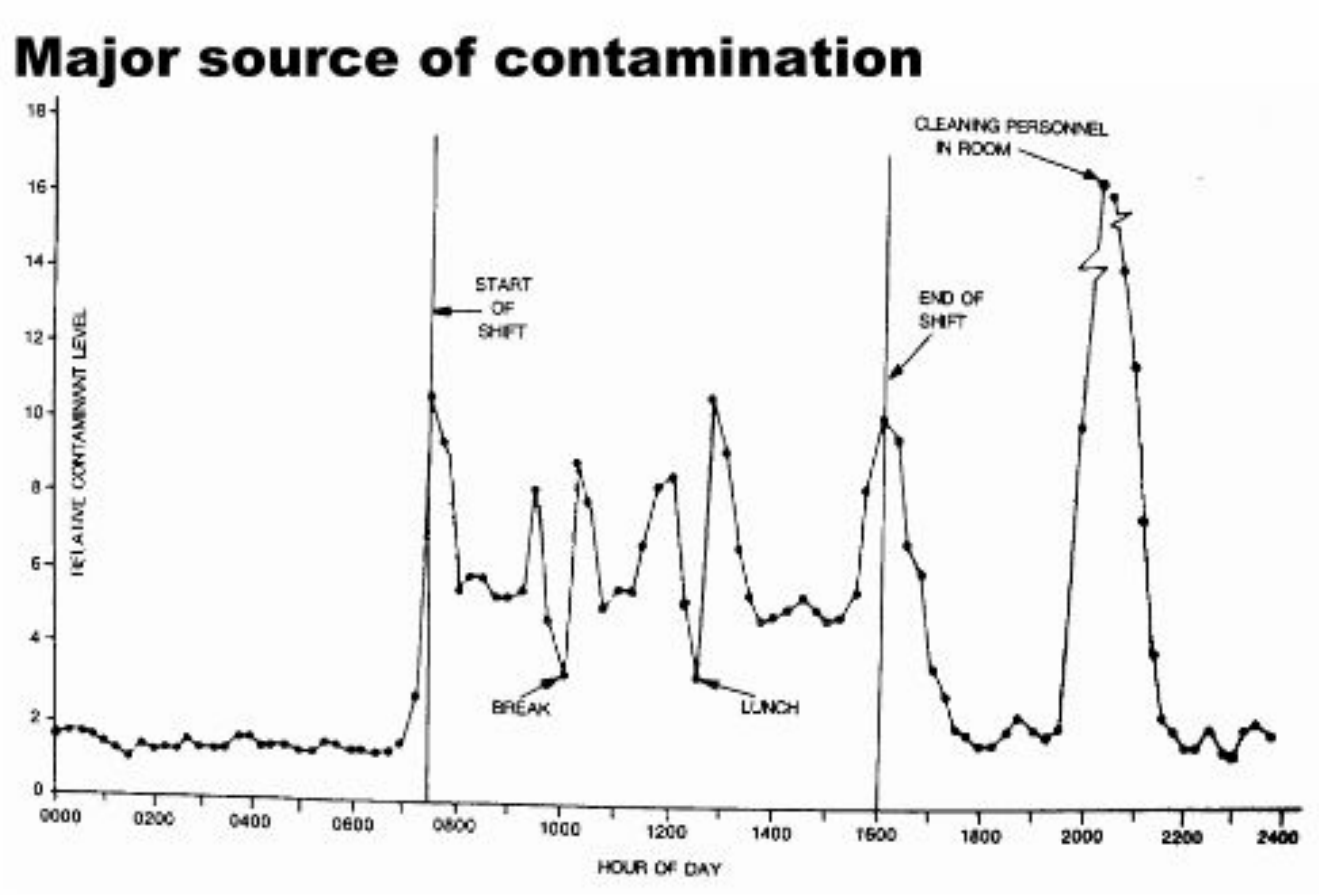
*"For some products it may not be possible to obtain a sterility test result prior to release because the shelf life of the product is too short to allow completion of a sterility test. (...) design of the process and additional monitoring and/or **alternative test methods** required to mitigate the identified risks should be assessed and documented."*

*"Environmental monitoring data and trend data generated for classified areas should be reviewed as part of product batch certification/release. (...) actions to be taken when data from environmental monitoring are found out of trend or exceeding the established limits. For **products with short shelf life**, the environmental data for the time of manufacture may not be available; in these cases, the compliance should include a review of the most recent available data. Manufacturers of these products should consider the **use of rapid/alternative methods.**"*

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO



CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO



Estratégia de Controlo da Contaminação - CCS

O **Programa de Monitorização Ambiental e de Processo** é uma peça fundamental da CCS

- Partículas Totais
- Partículas Viáveis (Ambiente e Pessoas)
- Temperatura
- Humidade relativa
- Cascata de Pressões (entre outros)
- Simulação de Processamento Assético (APS)

Programa Estabelecido e Documentado

Sistemas de Monitorização - incluindo uma avaliação da viabilidade da introdução de métodos alternativos cientificamente sólidos que otimizam a deteção de contaminação.

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO

Programa de Monitorização Ambiental e de Processo

- ➔ Assegura que as áreas asséticas e equipamento associado se mantém a trabalhar de acordo com o design e requisitos regulamentares

- ➔ É eficaz na deteção de saídas dos limites estabelecidos, desencadeando investigações e avaliações de risco para a qualidade do produto

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO

Gestão de Risco:

- Locais de amostragem
- Frequência da monitorização
- Métodos de monitorização
- Condições de incubação

Ter como Base o conhecimentos sobre:

➔ Inputs do processo e Produto
➔ Instalações
➔ Equipamentos
➔ Criticidade de Processos e Passos específicos
➔ Operações envolvidas
➔ Dados de monitorização em rotina
➔ Dados de monitorização em qualificação
➔ Conhecimento da flora

Ferramentas e Métodos :

- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Analytical Hierarchy Process (AHP)
- Facilitation tools - flowcharts, check sheets, process mapping, and cause and effect diagrams
- Supporting statistical tools - control charts (X-charts, p-charts, U-charts), histograms and Pareto charts

CONTROLO DA CONTAMINAÇÃO

Escolha dos Locais de Amostragem

- ➔ Locais mais críticos (exposição produto ou componentes que vão entrar em contacto com o produto)
- ➔ Representativos das actividades (nível de trabalho)
- ➔ Representativos da área em avaliação
- ➔ Interferência mínima nas condições para o produto
- ➔ Considerar estudos visualização dos fluxos ar

Não se consegue amostrar em todo o lado ao mesmo tempo!!!!

Só estamos a tirar Fotografias e não a Filmar!!!

- Avaliações de Risco revistas regularmente para confirmar eficácia
- Análise de tendências do **CCS**

MONITORIZAÇÃO DE ROTINA

Monitorização Rotina
Áreas, Equipamentos e Pessoas

- Passos Críticos Processos
- Set-up Equipamento

Partículas Totais e **Partículas Viáveis:**

➔ Limites alerta (La)

➔ Limites Ação (LA)

✓ **Tabelas anexo 1** (LA máx.)

✓ **Resultados Qualificação**

✓ **Análise de Tendências Rotina**

✓ **CCS**

MONITORIZAÇÃO DE ROTINA

Limites de **alerta** para classes A, B, C e D - alertam para **tendências adversas** (n.º de eventos ou eventos que podem indicar deterioração do controlo ambiental)

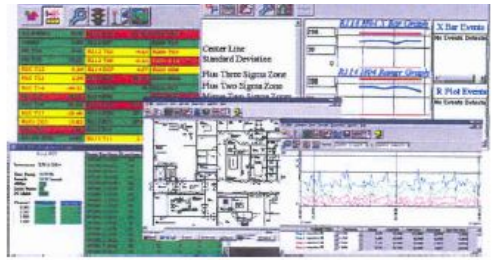
Procedimentos de Monitorização - definem abordagem para **análise de tendências**:

- Aumento no n.º de eventos fora de La
- Eventos consecutivos fora de La
- LA ocasionais associados a causa comum
- Alteração da flora

Limites de **Ação** para classes C e D - devem ter como base os dados recolhidos durante a qualificação e rotina; os requisitos variam consoante o tipo de produto/processo; podem ter de ser mais exigentes do que as tabelas do anexo 1

MONITORIZAÇÃO PARTÍCULAS TOTAIS

Grade	Maximum limits for total particle ≥ 0.5 µm/m³		Maximum limits for total particle ≥ 5 µm/m³	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined [(a)]	29 300	Not predetermined [(a)]



Notas:

- ➔ Condições “at rest” após 20 minutos
- ➔ Contagens ocasionais de partículas macro (>5µm) na classe A podem ser considerados falsos +; se regulares devem ser investigados

MONITORIZAÇÃO PARTÍCULAS TOTAIS

Grade	Maximum limits for total particle ≥ 0.5 µm/m³		Maximum limits for total particle ≥ 5 µm/m³	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined [(a)]	29 300	Not predetermined [(a)]

Frequência de Monitorização

Classe A - Contínua; toda a operação e set-up de equipamento; Alarmes; Ações

Classe B - Recomendado ser semelhante a classe A mas com frequência de amostragem menor; Alarmes

Notas:

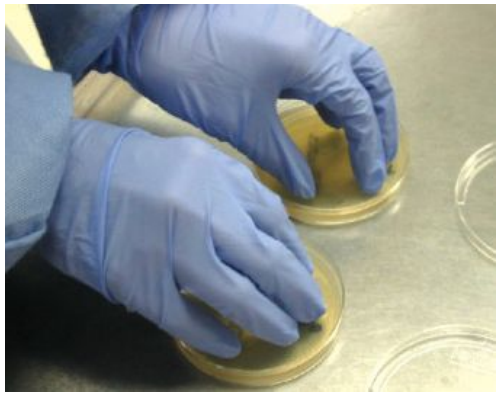
- Se o produto implicar limitações deverá adaptar-se a monitorização (ex. antes e após); reforçar a monitorização destes processos nas simulações de processamento assético
- Volumes da amostra não têm de ser os da qualificação
- Decisões justificadas no CCS

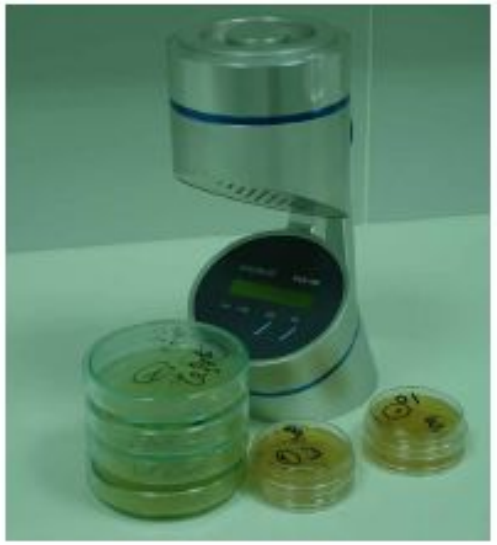
MONITORIZAÇÃO PARTÍCULAS VIÁVEIS

Grade	Air sample CFU /m^3	Settle plates (diam. 90 mm) CFU /4 hours[a]	Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate[b]	Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove
A	No growth[c]			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notas:

- ➔ Em operações asséticas usar combinação de placas de sedimentação + ar impacto + contacto + swabs + luvas + fardamento
- ➔ Placas de sedimentação expostas máx. 4 horas
- ➔ Métodos validados
- ➔ Classe A todo o crescimento observado - Investigação





MONITORIZAÇÃO PARTÍCULAS VIÁVEIS

Grade	Air sample CFU /m^3	Settle plates (diam. 90 mm) CFU /4 hours[a]	Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate[b]	Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove
A	No growth[c]			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Frequência de Monitorização

Classe A - Contínua; toda a operação e *set-up* de equipamento

Classe B - Recomendado ser semelhante a classe A mas com frequência de amostragem menor

Classes C e D - Decisões com base em QRM

Notas:

- Amostragens de superfícies após operações
- Áreas em repouso e áreas contíguas a áreas em operação devem ser monitorizadas
- Reforço de amostragem pode ser considerada após um evento e implementação de ações
- Decisões justificadas no CCS

MONITORIZAÇÃO PARTÍCULAS VIÁVEIS

Grade	Air sample CFU /m³	Settle plates (diam. 90 mm) CFU /4 hours[a]	Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate[b]	Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove
A	No growth[c]			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Frequência de Monitorização Fardamento

Fardamento - Análise de risco para locais, tipo e frequência; luvas após cada intervenção crítica (troca das luvas exteriores); a cada saída da classe B; troca de fardamento após amostragem

Notas:

- Placas de contacto e/ou swabs
- Garantir para operações em classes A e B
- Decisões justificadas no CCS

MONITORIZAÇÃO PARTÍCULAS VIÁVEIS

Monitorização de rotina assegurada pela equipa de Produção, deverá ser **supervisionada pela unidade da Qualidade.**

Identificação de m.o.:

Classes A e B - nível de espécie; o seu impacto potencial na qualidade do produto (para cada lote envolvido) e o estado geral de controle deve ser avaliado

Classes C e D - compreensão da flora ou casos específicos (LA ou La excedidos, após o isolamento de m.o. que possam indicar perda de controle - limpeza, formadores de esporos e bolores)

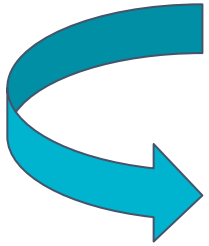
Sistemas de monitorização alternativos, como métodos rápidos:

- ➔ agilizar a detecção de problemas
- ➔ reduzir o risco ao produto
- ➔ podem ser adotados após a validação ter demonstrado que são equivalentes ou melhores que os métodos estabelecidos
- ➔ implementados para a correta operação e interpretação dos resultados obtidos - limites diferentes de CFU justificados cientificamente e correlacionados
- ➔ dados de suporte para a eficiência da recuperação dos métodos de amostragem escolhidos

Monitorização de Rotina

É uma excelente FERRAMENTA para manter o processo de produção num estado controlado

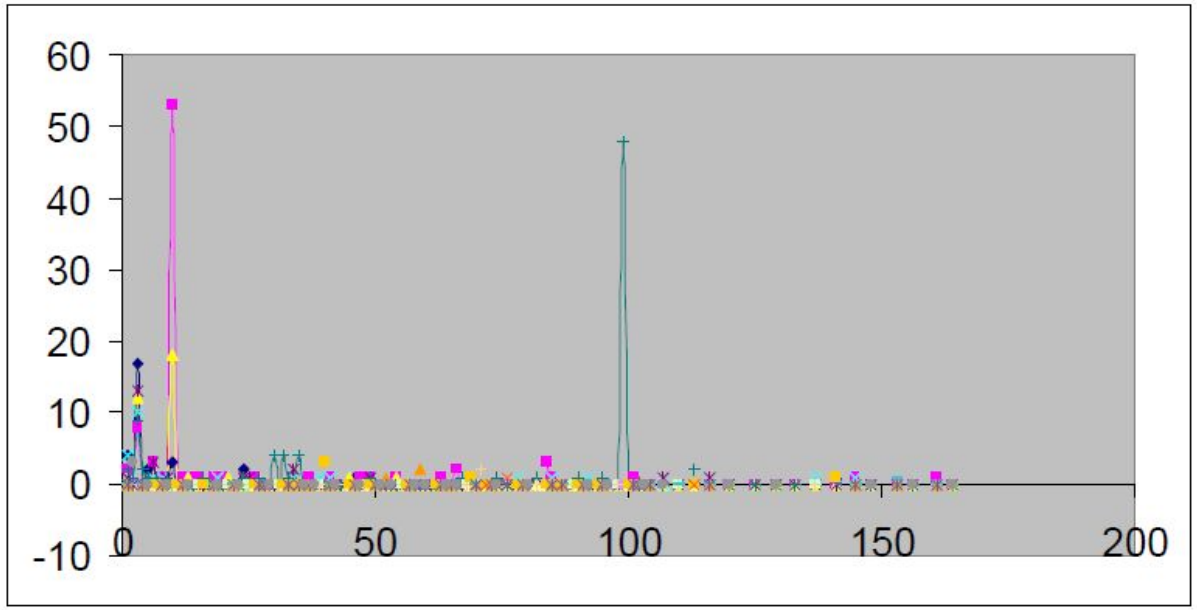
- ➔ Avaliação ao longo do tempo da Qualidade Ambiental
- ➔ Reação a desvios detetados (quantidade e qualidade)
- ➔ Detetar vias de contaminação e pontos fracos do processo
- ➔ (Re)Validação de procedimentos de Limpeza/Desinfeção



Demonstrar em
Auditorias e Inspeções

GESTÃO DE RESULTADOS

Exemplo de resultados brutos



Decisões para lidar com as limitações…

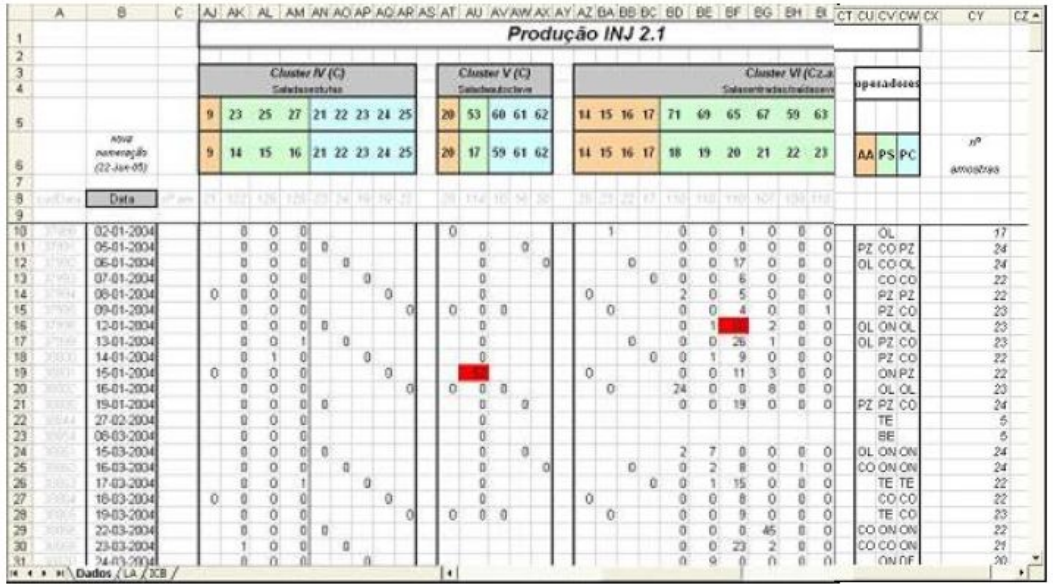
GESTÃO DE RESULTADOS

Dados **Informação** **Conhecimento**

GESTÃO DE RESULTADOS

- Criar bases de dados

(agrupar e extrair informação, simplificar e automatizar a criação de gráficos, versatilidade para diferentes dados, …)



Digitalização e Automação:

- SCADA
- LIMS
- MODA

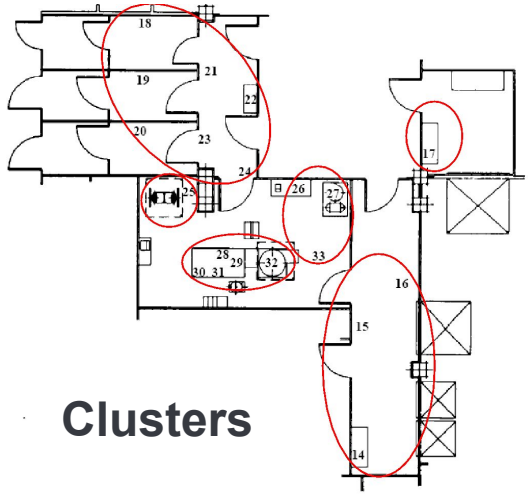
Que dados Usar?

Eventos Fora de Limites

Estabelecer limites!

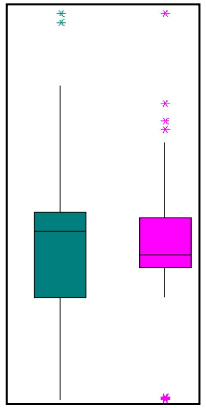
- Outliers removal formula:

  AL = Q3 + 1,5 * (Q3 – Q1)



Clusters

Box plot



GESTÃO DE RESULTADOS

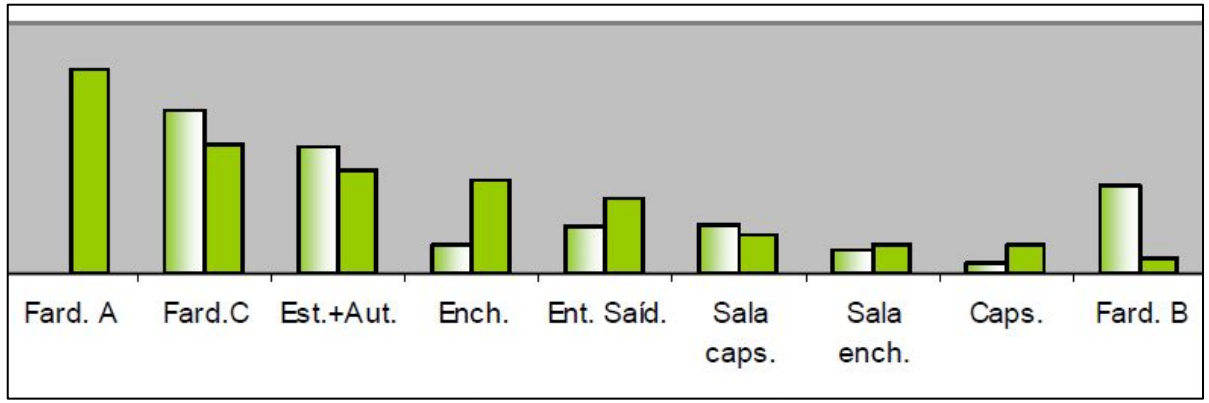
	Eventos Nível alerta	Eventos Nível Ação
Áreas criticas	x 5	x 10
Redor áreas críticas	x 3	x 6
Salas de apoio	x 2	x 4
Airlocks	x 1	x 2

Construção de U-charts - Dar ponderações aos defeitos

➔ Resultados em Perspectiva

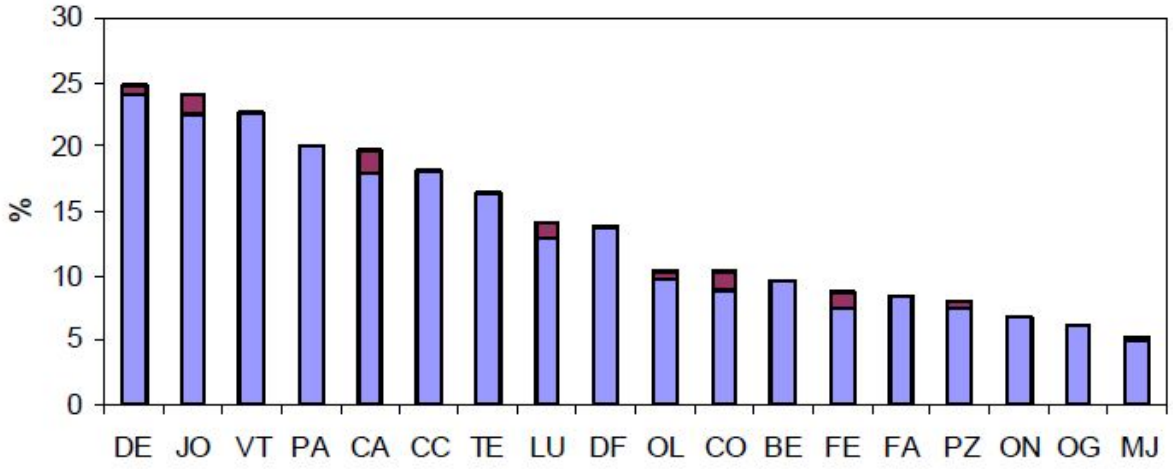
➔ Potencial Risco para os Processos Asséticos

Exemplo de comparação entre *clusters* - 1S / 2S



GESTÃO DE RESULTADOS

Exemplo de comparação entre operadores



Como identificar uma tendência adversa?

Não há uma regra universal !!

"Eyeball and Gut Reaction"

- ➔ Softwares como MODA, LIMS integrados com sistemas SCADA
- ➔ IA e machine learning para previsão de falhas

Quando Investigar?

Todos os resultados positivos devem ser investigados (ensaios de esterilidade e media fill). As **causas** de contaminações devem ser **identificadas** e **corrigidas**.

As tendências da carga microbiana das áreas assépticas devem ser investigadas. A **causa** de tendências deve ser **identificada** e **corrigida**.

A **investigação** deve contemplar todas as possíveis causas da contaminação.

“Nunca há tempo para fazer bem,

mas há sempre tempo para fazer outra vez”.

CAPAs

As acções correctivas / preventivas devem ser implementadas com cautela e os resultados devem ser avaliados.

A primeira tentação é sempre querer fazer qualquer coisa... e isso pode ser um risco...

Por exemplo a opção de fumigar a área pode ser um perigo porque reduz a contaminação para um nível aceitável mas não elimina a causa.

Não se deve confundir melhoria nos processos com implementação de acções.

NÃO FAZER NADA PODE SER UMA BOA ESCOLHA!!

CONCLUSÕES

- ➔ O verdadeiro valor da monitorização **está na sua aplicação**
- ➔ Dados bem utilizados = menos desvios, menos risco, mais confiança no processo
- ➔ Produtos não estéreis
- ➔ Novas tecnologias
- ➔ FUTURO = Digitalização e IA

QPLAB