

ATELIER 2

Recommandations pour la réalisation des tests de remplissage aseptique pour la validation des opérateurs et des procédés

D.Brossard, P.Hild, F.Lagarce

12èmes journées scientifiques du GERPAC
7,8 et 9 octobre 2009 – Presqu'île de Giens

TRA Définition

Test simulant les différentes phases d'un procédé de répartition aseptique avec des milieux de culture afin de mettre en évidence le risque potentiel de produire des unités non stériles

Objectifs du TRA

- Double objectif :
 - Validation d'un procédé de fabrication aseptique
 - Qualification du personnel de fabrication
- Test incontournable dans les 2 cas mais non suffisant:
 - ex : - qualification de l'environnement
 - observation des opérateurs

Bases réglementaires

- Pharmacopée Européenne
- Bonnes Pratiques de Préparation
- Bonnes Pratiques de Fabrication Pharmaceutique
- USP 797
- Normes EN 13824 Annexe E
- BPF Canadienne
- NHS UK National CIVAS Group

Validation des procédés

« La validation d'un procédé est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies »

BPF 2007

TRA et BPP Fr 2007

Validation des procédés de préparation aseptique

Simulation à l'aide de milieux de culture

Simulation la plus proche du procédé avec toutes les étapes

Nombre de récipients suffisant pour la fiabilité de l'évaluation

Simulation répétée si modification importante de l'équipement ou du procédé

TRA et PIC'S 2008

Validation des procédés

- Idem BPP
- Inclusion de points critiques

Qualification des opérateurs

- vérification périodique des compétences

TRA et USP 797 2008

Validation des procédés

Qualification des opérateurs

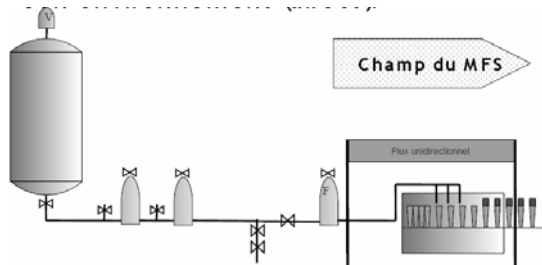
Fréquence et procédure de l'essai
fonction du niveau de risque lié à la
complexité de la préparation

TRA et NHS UK groupe CIVAS 2005

Qualification des opérateurs

- description détaillée de la réalisation des tests
- qualification initiale : 3 tests
- requalification : tous les 6 mois

CHAMP DU MFT (MFS TRA)



CHAMP DU MFT

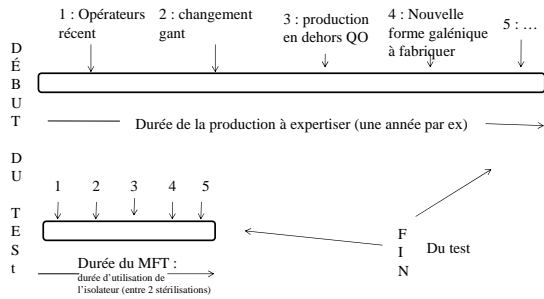
- En tant que " média", il sert de de révélateur.
- Ce n'est pas lui qui démontre la stérilité, il la constate. Et c'est un observateur de fin de process.
- Le media ne s'intéresse qu'aux micro-organismes cultivables dans les conditions mises en oeuvre.
- Rendements de récupération RODAC: 2 à 95 %
- Rendements de récupération swab: 1 5 à 65 %
- Rendements des prélèvements d'air: 40 à 96 %*

* PDA Letter - July/August 2008 - Risky Business: Aseptic Processing

Mise en œuvre /1

- Dans les conditions de production
- Avec un milieu de culture non sélectif : TSB
- A réaliser pendant le temps minimum nécessaire à la simulation de toutes les opérations ou interventions possibles en production (dans les conditions les plus défavorables) qui peuvent avoir un impact sur la stérilité.
- **Définir la taille du lot**

Mise en œuvre /2 : worst case



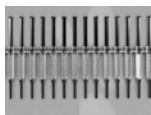
Mise en œuvre /3 : « Matériaux »



Shield Medicare



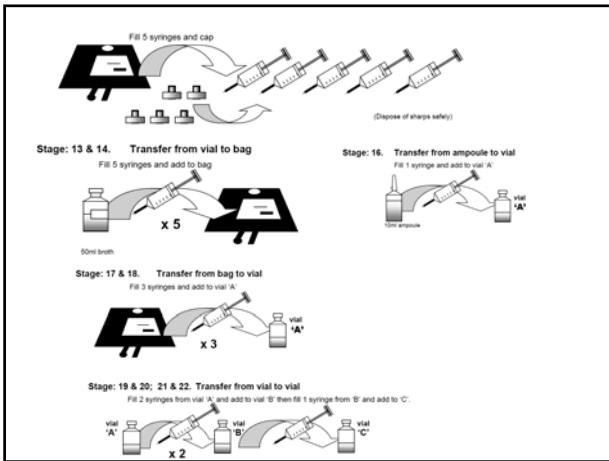
Mise en œuvre /3 : « Matériaux »



Mise en œuvre /4 : niveaux de risque

Table 1.	
CSP Risk Level	Example of Media-Fill Test Procedure
Low	Within an ISO Class 5 environment, transfer, with same sterile 10-mL syringe and needle or dispensing pin, three sets of four 5-mL aliquots of sterile SCDM into three separate 30-mL sterile vials.
Medium	Within an ISO Class 5 environment, transfer six 100-mL aliquots of sterile SCDM by gravity through separate tubing sets into separate aseptically sealed sterile containers. Arrange the six containers as three pairs, and use a sterile 10-mL syringe and 18-gauge needle to exchange two 5-mL aliquots of medium from one container to the other in the pair. Then, inject a 5-mL aliquot from each container into a sterile 10-mL clear vial (three total), using a sterile 10-mL syringe and vented needle or pin.
High	Dissolve 3 g of non-sterile commercially available SCDM powder in 100 mL of non-bacteriostatic water to make a 3% non-sterile solution. Withdraw 25 mL of the medium into each of three 30-mL syringes and transfer 5 mL from each syringe into separate sterile 10-mL vials. (These vials are positive controls and will generate exponential microbial growth, for comparison). Next, in an ISO Class 5 environment, affix a 0.2-micron filter and 20-gauge needle to the previously prepared syringes and inject 10 mL from each syringe into three separate 10-mL sterile vials. Repeat for three more vials, affix sterile adhesive seal, and label.

(Info reprinted compiled from USP Chapter <797>, Prepared Solutions)



Mise en œuvre /4 : niveaux de risque



Mise en œuvre /5 : RECETTES

- Défauthèque

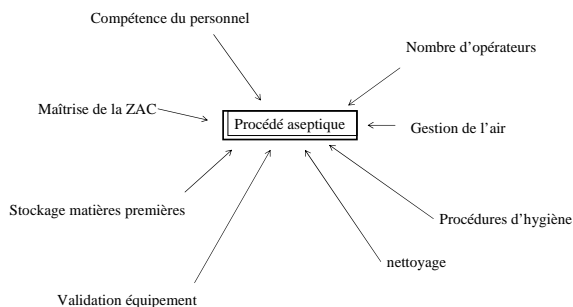


- Ensemencement de telle sorte qu'il y ait 5% d'unités contaminées (EC qui donne des troubles les plus difficiles à mirer)

Ex : MFT uniquement situé en évaluation

- Parenteral laboratory course to reduce microbial contamination rates in media fill tests performed by pharmacy students.
Isanhart MC et Coll.
Am J Pharm Educ. 2008 ; 72(2) : 27
 - étudiants évalués avant et après formation qualifiante
 - suivant deux modalités : « risque faible » et « risque intermédiaire ». MFT.
 - différence significative (> 500 tests ; 84 étudiants)

Ne pas présenter le MFT comme la panacée de la validation aseptique mais comme l'élément de clôture de la validation du procédé



Mise en œuvre /6 Phrases clefs

- Un MFT conforme est encourageant. Il indique que les procédures aseptiques, leurs compréhension par le personnel, et leur application, n'ont pas permis de mettre en évidence de « faille aseptique ».
- Le MFT reste un exercice ponctuel qui ne confirme pas tant l'asepsie du procédé, mais la pertinence des mesures mis en œuvre pour réduire le risque septique
- Nul ne peut se satisfaire d'un MFT conforme car la stérilité ne s'acquière que par la mise en œuvre d'une somme de précaution complémentaires les unes des autres.

Limites du MFT

- Un test – n'implique pas l'arrêt des contrôles supplémentaires.
- TRA = 1 point dans le temps
- Significativité statistique
 - peu de test
 - petit lot
- Faut négatif
- Le milieu idéal n'existe pas

Conclusions ?
