



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Fimean kudoslaitospäivä toimijoille 28.5.2015
Paula Korhola

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

OLOSUHDEKONTROLLOINTI – MITÄ JA MIKSI?

Mitä mikrobiologinen olosuhdekонтроllointi oikein on?

= *Tuotantotilojen ja niihin liittyvien tilojen (esim. sulut, läpientokaapit) mikrobiologisen puhtauden seuranta*

Miksi mikrobiologista olosuhdeseuranta

 tehdään?

Yksi monista tavoista hallita ja vähentää mikrobiologisen kontaminaation riskiä

- **työntekijä**
- ympäristö (materiaalit, raaka-aineet)

→ Taataan asianmukaiset ja hyväksyttävät tuotanto-olosuhteet

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

OLOSUHDEKONTROLLOINTI – MITÄ JA MIKSI?

Aseptinen tuotanto puhdastiloissa: Annex 1:

”The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas...”

”Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard..”

”Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.”

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Annex 1 jatkuu:

”Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (swabs, contact plates.... Surfaces and personnel should be monitored after critical operations.... Microbiological monitoring is also required outside production operations (after validation of systems, cleaning and sanitation)”

→ Olosuhdekонтроllointi kattaa sekä fysikaalisen (partikkelit) että mikrobiologisen kontrollin

MITEN OLOSUHDEKONTROLLONTI HOIDETAAN HYVIN?

→ Olosuhdekontrolliohjelma

Keskeisiä tekijöitä:

Olosuhteisiin vaikuttavat tekijät:

→ Puhdistus

1. Tilat: design, ylläpito
2. Dokumentaatio
3. Validoidut siivous- ja desinfektiokäytännöt
4. Prosessikontrollit
5. Rajoitettu pääsy tiloihin; henkilöiden ja materiaalien kulku
6. Koulutus, evaluointi, materiaalien laadunvarmistus

→ Sanitointi/desinfektio

→ Testauspaikkojen valinta

→ Testauksen frekvenssi

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Puhdistus:

→ Olosuhdekонтроloinnin tehtävänä osoittaa puhdistuksen teho

→ puhdistus- ja siivousmenetelmien validointi:

Osoitetaan kontrollikannoilla sekä olosuhdekонтроllilöydöskannoilla

- *in vitro*

- *in situ*: prosessin aikainen tilanne sisältäen kaikki tekijät

- perusvalidointi ja uusinnat tarpeen mukaan

* laimennokset

* kontaktiajat

* tekniikka

* säilyvyys

Desinfektioaineiden tai –menetelmän tehoa kontrolloidaan koko ajan olosuhdekontrolleilla (esim. pintanäytteet)

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Testauspaikkojen valinta:

Valinta tehdään evaluoimalla koko valmistusprosessi mikrobiologisen kontaminaatoriskin mukaan:

- tilat, pinnat, prosessin kulku

→Tavoitteena tunnistaa ne ongelmakohdat, jossa kontaminaatiota voi tapahtua tai se on potentiaalisesti mahdollista (tarvikkeet, materiaalit, prosessivaihe, työntekijä)

- indikaattoripiste = lähellä valmistetta, muttei kosketuksissa

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

- Missä kohtaa todennäköisin kontaminaatiopaikka?
- Missä eniten mikrobikasvua todennäköisimmin?
- Mitkä kohdat vaikeimmin puhdistettavia?
- Millaiset toiminnat levittävät kontaminaatiota mahdollisesti?
- Voiko näytteenotto häiritä valmistusta; missä kohtaa näytteet otetaan?
- Onko jokin prosessivaihe sellainen, jossa tuote tulee kosketuksiin ympäristön kanssa? (kaasut, huoneilma, laitteet, tarvikkeet, työkalut, pinnat, liukuhihnat, työntekijöiden kädet, vesi)
- Muut kontaminaatiolähteet (ei kontaktia valmisteeseen; pinnat yleensä, läpiantokaapit, ovet, penkit)

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Esim. näytteenottopaikoista:

- Ilmanäyte (täyttölinja): läheltä avoimia pakkauksia
- Huoneilma: läheltä työskentelyaluetta
- Vesi: vedenottopiste
- Pinnat: ovet, ovenkahvat, seinät, verhot, työpöydät ja –tasot
- Pinnat (tarvikkeet ja laitteet): linjastot, tasot jne
- Työntekijä: *vähintään sorminäytteet*
- Laminaarinen ilmavirtaus: läheltä aktiivista aluetta

Näytteenottopaikat riskiarvion mukaan

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Olosuhdekontrollon säännöllisyys – milloin ja miten usein otetaan näytteitä?

Näytteenoton tiheys riippuu useista tekijöistä:

- Valmistusprosessin tyypistä tai valmisteesta
- Tilojen ja prosessin suunnittelu
- Ihmisten liikkuvuus ja osallistuminen prosessiin
- Loppusteriloitava tuote vai ei
- Historiallinen data olosuhdekontrollituloksista

Jos prosessiin, laitteisiin, tms tulee muutoksia, näytteenottotiheys ja paikat arvioitava uudelleen!

→ Frekvenssi, jolla saadaan kontaminaatio-ongelmakohtat esiin!

OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Kontrolloitavia kohteita:

- (Aseptinen täyttö (validointi; ATV, simulointi))
- Isolaattorit
- Vesi
- Kaasut
- Ilma (ilmanäytteet)
- Pinnat
- Työntekijät

Jokaisessa kohdassa erikseen arvioitavia kohteita, joista näyte/näytteet otetaan – riskiarvioinnin kohteita



OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Menetelmät:

- ilmankeräin; laite, jossa malja/agarliuska → inkuboidaan normaalisti
 - 10 min keräysaika, 1m³
- laskeumamalja: agarmalja (TSA, Sabourad)
 - max 4h, tarpeeksi paksu valu
 - pinnat, laminaarivirtauskaapit
- kontaktimalja: kupera malja (TSA, Sabourad)
 - pinnat, vaatenäytteet
 - tekniikka näytteen ottoon



OLOSUHDEKONTROLLOINTI

- sively: pinnat, joille kontaktimalja ei sovellu
 - 5cm x 5cm alue, steriili pumpulitikku
 - tekniikka osattava; vaikuttaa tuloksiin
 - viljely esim. TSA-maljalle
- Filmit; pinnat/paikat, joille kontaktimalja ei sovellu
- Testilevyt/stripit: pinnat (esim. Hygicult)
- Huuhtelumenetelmä; esim. tankit
 - Huuhteluvesi kerätään ja suodatetaan → viljely



OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Käytettävät elatusaineet

(pinnoilta ja ilmasta otetut näytteet)

- laskeumamaljat, kontaktimaljat, ilma-keräimet

Tryptoni-Soijakaseiini Agar (TSA)

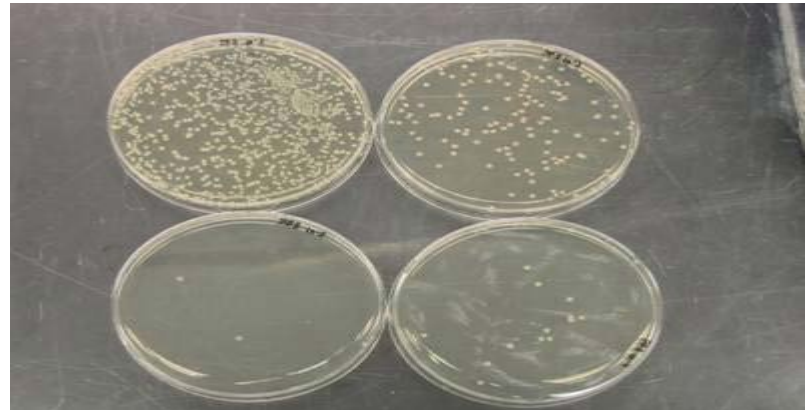
- Kaikki mikrobit, myös hiivat ja homeet

Sabourad (Sab)

- Hiivat ja homeet

- Voidaan lisätä neutralisoivia aineita, jos desinfektioaineita käytössä pinnoilla, joista näyte otetaan

- Elatusaine määräytyy ympäristön ja löydösten mukaan



OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Inkubointi:

Bakteerit +30-35°C

Hiivat, homeet +20-25°C

- maljat käännettynä

Veden kontrollointi:

- Mikrobimäärän määrittäminen (Ph.Eur.)
- Endotoksiinimääritys; käytettävän vesilaadun mukaan
- Näytteenottoaikat!



OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Työntekijöiden seuranta

Työntekijä merkittävin kontaminaation lähde aseptisessä ympäristössä!

- Pukeutumisvalidointi ja uudelleen validointi
- Seuranta säännöllistä ja dokumentoitua
- Määrätyt testipaikat; esim. otsa, niska, takaraivo, käsivarsi, lantio, polvi, sormet



OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Tulosten käsittely ja hyödyntäminen

- Trendiseuranta
- Hälytys- ja toimintarajat
- isolaatit: talletettava → käytetään siivous- ja sanitointivalidoinnissa



OLOSUHDEKONTROLLOINTI

Kiitos! Kysymyksiä?

