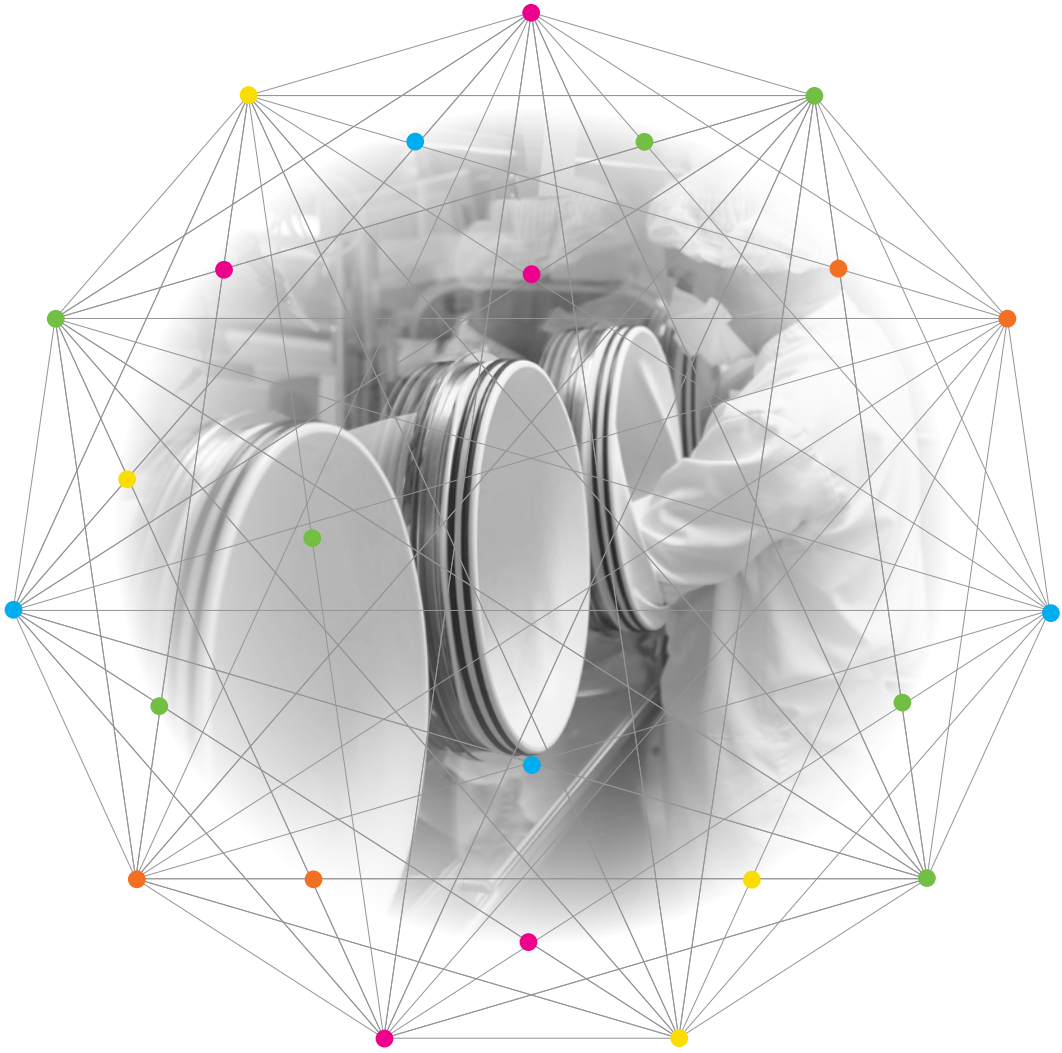


ASEPTİK BİYOFARMASÖTİK ÜRETİM: SORU - CEVAP

BIOTRAK® GERÇEK ZAMANLI CANLI PARTİKÜL ÖLÇÜM CİHAZI



UNDERSTANDING, ACCELERATED

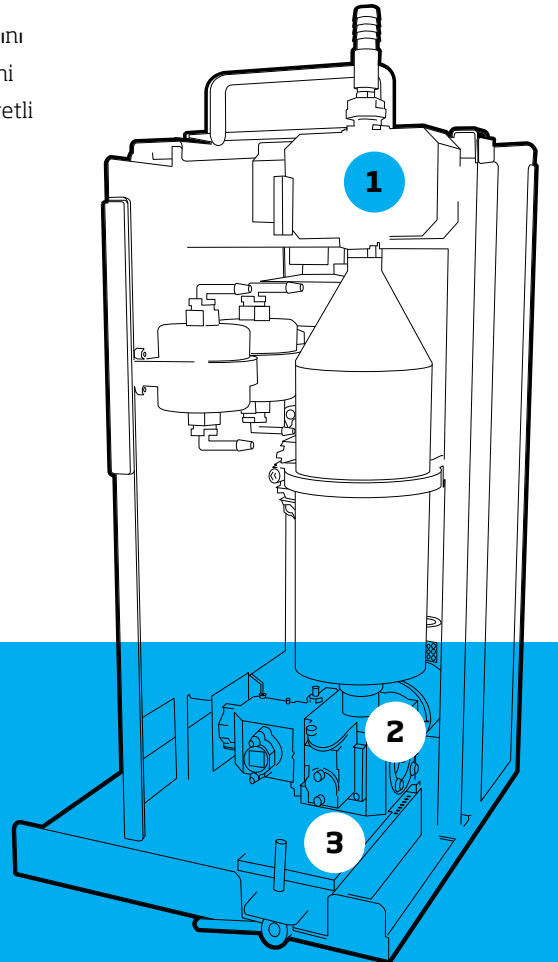
RİSKİ AZALT VERİMİ ARTTIR PROSES KAVRAYIŞINI GELİŞTİR

Biotrak gerçek zamanlı canlı partikül ölçüm cihazı aseptik biyofarmasötik üretim tesislerinde riski azaltmaya, verimi arttırmaya ve proses kavrayışını geliştirmeye yardımcı olur. Biotrak partikül ölçüm cihazı üç cihazın birleşiminden oluşan tek bir cihazdır ; ISO-uyumlu optik partikül ölçümü, gerçek zamanlı canlı partikül sayımı ve tanımlama için mikrobiyal örnek toplama.

Biotrak partikül ölçüm cihazı aseptik üretim uygulamaları için uygundur :

- + Sabit pozisyon, aseptik alanın otomatik ve devamlı izlemesi
- + Tesis içerisindeki temiz odaların rutin sertifikasyonu ve aralıklı izlemesi

Her iki uygulamada da, Biotrak partikül ölçüm cihazı geleneksel üreme temelli metotlara göre büyük kazanç sağlar. Aseptik alan içerisindeki manuel agar kabı değişimi ihtiyacını ortadan kaldırarak, üreticilere proses müdahalelerini ve hat duruşlarını minimuma indirme, üretim duruşlarını azaltma, ıskarta ürünü önlemeyi, alt lot ya da ekstra sterilite testlerine imkan sağlar. Biotrak partikül ölçüm cihazı çevresel kontrolü gerçek zamanlı göstererek hazırlıklı olmaya, fazla sterilizasyon çevrimlerinden kaçınmaya ve hava değişim sayılarını minimum indirebilmeye olanak tanır. Cihaz hem toplam hem de canlı partikül ölçümlerini verdiğinden ve örnek toplama imkanı sağladığından, tesis içerisinde basit, uygun maliyetli çevresel izlemeyi sağlayan hepsi bir arada bir sistemdir.



Biotrak Partikül Ölçüm cihazı tek cihaz içerisinde üç cihazdan oluşur :

1. ISO uyumlu canlı olmayan partikül sayıcı
2. Çift kanallı LIF canlı partikül sayıcı
3. 9 saat mikrobiyal toplama filtresi

TEMELLER

S1. Biotrak partikül ölçüm cihazı mikroorganizmaları cansız partiküllerden nasıl ayırıyor?

C: Mikroorganizmaların optik özellikleri cansız partiküllere göre büyük ölçüde farklılık gösterir.

Cansız partiküller ışığı dağıtır. Mikroorganizmalar (bakteri, küf, maya) floresan moleküller içerir ve ışığı farklı şekillerde soğururlar ve tekrar yayarlar. Biotrak partikül ölçüm cihazı partikülleri 405 nm lazer ışığına maruz bırakır. Floresan içerik taşıyan partiküller (örn:mikroorganizma) ışığı daha yüksek dalga boylarında yayarlar. Bu prosese LIF (Lazer ile uyarılan floresan) denir. Bir partikül canlı olup olmadığı floresan özelliklerine ve boyutuna göre belirlenir. (Boyut ölçümü ışık saçınımı ile aynı zamanda ölçülür.)



S2. Biotrak partikül ölçüm cihazı üstün canlı partikül ayırımını nasıl başarıyor?

C: Hava kaynaklı her partikülden daha fazla veri toplar.

LIF (Lazer ile uyarılan floresan) (bkz. Soru 1) yayılmış dalga boylarından oluşan bir süreç ortaya çıkarır. (emisyon spektrumu) Diğer LIF temelli cihazlar bu emisyonları tek dalga boyu alanında tespit eder; Biotrak partikül ölçüm cihazı ise emisyonları iki farklı dalga boyu alanında (çift kanallı LIF) tespit eder. İki floresan parametre, partikül boyutu bilgisi ile birleştiğinde üstün canlı ayırımı için daha fazla veri sağlar.

S3. Biotrak partikül ölçüm cihazı cansız partikülleri de sayıyor mu?

C: Evet, cihaz ISO uyumlu toplam partikül verisi sağlar.

Partiküller canlılık dedektörüne girmeden önce boyutlandırılmaları ve sıralamaları 650 nm optik partikül ölçüm cihazı (OPC) tarafından yapılır. ISO 21501-4 uyumlu Biotrak partikül ölçüm cihazı toplam partikül konsantrasyonunu 6 kanalda ISO 14644-1'e uygun şekilde raporlar. Toplam partikül verisini, canlı ölçüm ve jelatin filtre yoluyla tanımlama ile birleştiren Biotrak partikül ölçüm cihazı, temiz odaları sertifikalandırmak ve izlemek için üst düzey bütünsel bir araçtır.

S4. Biotrak diğer çevresel izleme sistemleri ile beraber çalışabilir mi?

C: Evet. Otomatik işlem ve veri toplamasına olanak tanır

Biotrak partikül ölçüm cihazı TSİ'nin kararlı ve esnek tesis izleme sistemi (FMS) ile beraber çalışabilir. FMS geniş çeşitliliğe sahip izleme elemanları ile beraber güvenilir işlem ve veri idaresi için uygundur. Veri güvenliği kritik bir önem taşır; bütünsel çevresel izleme sistemleri yönetmelik beklentilerini karşılamak için gerekli önemli bir unsurdur.



BIOTRAK PARTİKÜL ÖLÇÜM CİHAZI

S5. Biotrak partikül ölçüm cihazının canlı ölçümleri (vcnt) geleneksel koloni üreme üniteleri (CFU) ile nasıl karşılaştırılır?

C: İki ölçü oransaldır ama her zaman eşit değildir.

Üreme temelli metotlar ve Biotrak partikül ölçüm cihazı mikrobiyal adetlendirme için farklı yaklaşımlar kullanırlar; bu da raporların cfu ve vcnt gibi farklı birimlerle oluşturulmasına neden olur. Validasyon çalışmalarında, Biotrak partikül ölçüm cihazı (vcnt/m³) ve agar kabı ile ölçüm yapan cihaz (cfu/m³) sonuçları ile yüksek oranda bağıntılıdır. (r² > 0.95) Örneğin aseptik ortamları ölçerken iki metot da sıfır değeri verir. (Bkz. S7) Gerçek hayatta Sınıf C/D ISO 8 temiz oda ortamlarında, Biotrak partikül ölçüm cihazı VBNC (Bkz. S8) ölçümü yaptığından üreme temelli metotlara göre daha hassastır.

S6. Biotrak partikül ölçüm cihazı Sınıf A/ISO 5 ortamlarda nasıl sonuçlar verir?

C: Aseptik ortamlarda, sıfır canlı partikül tespit edilmiştir.

Biotrak partikül ölçüm cihazı çok düşük yanlış sayım oranına sahiptir. Cihaz HEPA filtreden geçirilmiş havayı örneklediğinde canlı partikül ölçümleri sıfır değerini verir. Bu 'sıfır testi' operasyonel kalifikasyon (OQ) testlerinin de bir parçasıdır. Biotrak partikül ölçüm cihazı geleneksel metotların sıfır sonuç verdiği aseptik üretim alanlarında (örn. İzolatör, RABS) da sıfır değerini verir.

Aseptik alanda Biotrak partikül ölçüm cihazı geleneksel cihazlara oranla kaliteyi ve verimliliği nasıl arttırır?

C: Biotrak partikül ölçüm cihazı agar kaplarının değiştirilmesi kaynaklı müdahalelerin önüne geçer.

Aseptik alan içerisindeki geleneksel mikrobiyal izleme agar kabı değişimleri için insan müdahalesi gerektirir. Bu işlem aseptik ortamın şartlarını bozar ve izolatörlerin temel hedefi olan, operatörleri dışarıda tutma işini engeller. Biotrak partikül ölçüm cihazı fiziksel olarak dışarıda bulunmasıyla rağmen havayı aseptik alan içinden örnekleyerek operatör müdahalesi olmadan devamlı gerçek zamanlı veriler sağlar.

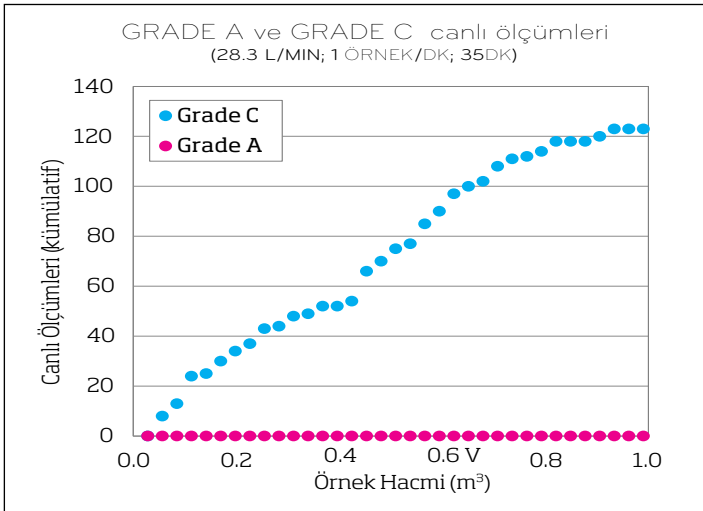
S8. Biotrak partikül ölçüm cihazı üreyemeyen ama canlı (VBNC) partikülleri tespit edebilir mi?

C: Evet.

TSI'nın validasyon çalışmaları Biotrak partikül ölçüm cihazının bazı zarar görmüş mikropların (bir çeşit VBNC) önemli bir oranını (>25%) canlı partikül olarak tespit ettiğini göstermiştir. Bu zarar görmüş organizmalar agar kabı ile ölçüm yapan cihazlarda ya tespit edilemez ya da ya çok düşük olarak tespit edilir. Biotrak VBNC'leri geleneksel üreme temelli metotlara göre daha hassas tespit eder çünkü tespit metabolik duruma bağlı değildir.

"Operasyonda kullanılan [mikrobiyolojik] örnekleme metotları alan korumasını engellememelidir.

European Commission GMP Annex 1, page 5



ÜREME TEMELLİ METOT KARŞILAŞTIRMASI:

S9. Biotrak partikül ölçüm cihaz genel kullanım malzemelerine nasıl tepki verirler?

C: Çoğu malzemeler canlı ölçüm sonucu üretmez, yine de mahale özel çalışma önerilir.

Validasyon çalışmalarında TSB, etanol, izopropanol, temiz oda kağıdı ve glove-box kolları kaynaklı partiküller genellikle canlı partikül olarak sınıflandırılmadı. (Toplam partikülün %0-0.5'ini oluştururlar.) Belli giyinme malzemeleri VBNC (Bkz. S7) döküntüsü nedeni ile daha yüksek canlı ölçüm sonuçları üretir. Biotrak partikül ölçüm cihazı validasyonu sırasında tesise ve üretim prosesine uygun kullanım malzemeleri için testler yapılmalıdır.

S10. Kullanıcılar Biotrak partikül ölçüm cihazı için uyarı ve eylem seviyelerini nasıl belirleyecekler?

C: USP <1116> provides relevant guidance. Location-specific baseline data is recommended.

Biotrak partikül ölçüm cihazı üreme temelli metotlara göre farklı bir tekniktir ve mikropları nicelik olarak cfu biriminde ayırtmaz. Bu yüzden cfu birimi için özel uyarı/eylem limitleri kullanışlı değildir. USP <1116>, Biotrak için de geçerli olan kontaminasyon düzelme oranı (CRR) için uyarı/eylem seviyelerini belirlemiştir. Kılavuz, kullanıcıların mahale özel CRR alt limitli uyarı/eylem seviyeleri belirlemelerini önermektedir.

S11. Biotrak partikül ölçüm cihazı mikropları tanımlayabilir mi?

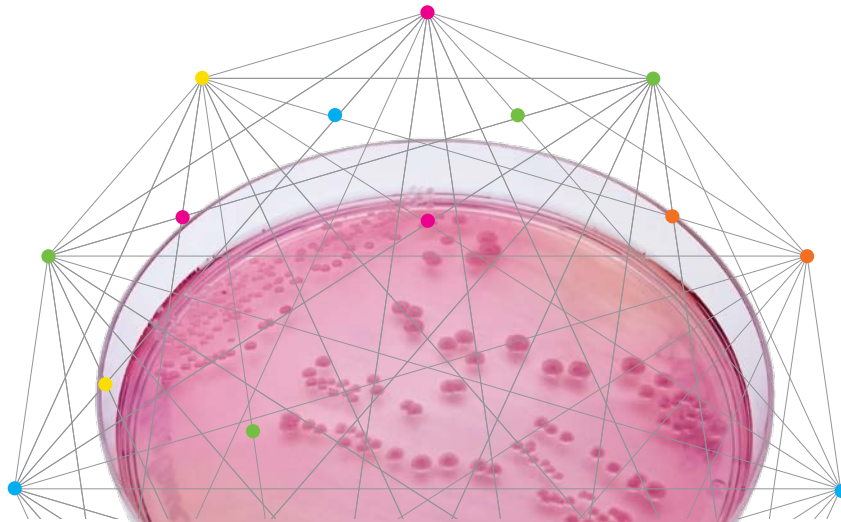
C: Evet ama eş zamanlı değil.

Biotrak partikül ölçüm cihazı mikropları, cansız organizmalardan ebata ve floresan karakteristiklerine göre (Bkz. S1,2) gerçek zamanlı olarak ayırır. Çeşitler arası güç ayrılabilen farklar gerçek zamanlı olarak kesin tanımlama için yeterli değildir. Bu yüzden Biotrak partikül ölçüm cihazı, entegre 9 saatlik devamlı toplama için valide edilmiş jelatin filtresi ile toplama ve üreme yoluyla tanımlama imkanını da sunar. Canlı ve cansız partikül sayımı jelatin filtre olmadan devam edebilir.

S12. Biotrak partikül ölçüm cihazının jelatin filtresi mikropların niceliğini ölçer mi?

C: Mikrobiyal nicelik gerçek zamanlı olarak jelatin filtre tarafından değil, LIF tarafından belirlenir..

Jelatin filtre sadece tanımlama amacı ile kullanılmaktadır. Toplanan organizmaların maksimum süre ile canlılığını koruyabilmesini sağlamak için tasarlanmış niteliksel bir araçtır. Jelatin filtre sistemi 9 saatlik devamlı toplama için valide edilmiştir ve filtreyi almak için izolatlara ya da RABS'e müdahale gerektirmez.



YÖNETMELİK UYGUNLUĞU VE VALİDASYON

S13. Alternatif ya da hızlı mikrobiyal metotları (RMM) denetçiler tarafından kabul görüyor mu?

C: Evet, kaliteyi yeni teknoloji yolu ile geliştirmek öneriliyor.

Yeni teknikleri benimseyerek kaliteyi arttırmak önerilen ve beklenen bir yaklaşımdır. USP <1223>, USP <1116>, Ph. Eur. Chapter 5.1.6 ve PDA Technical Report 33 gibi birçok kılavuz ve yönetmelik RMM kullanımını desteklemek için yayınlanmıştır. Birçok düzenleyici kuruluş aktif olarak Proses Analitik Teknolojiler (PAT) ve Tasarım ile kalite (QbD) insiyatifleri ile yeni teknoloji kullanarak kalitenin artırılmasını destekliyor.

S14. Mevzuatsal onay için seçenekler var mı?

C: Mevzuatsal onay için farklı seçenekler mevcut.

PDA Technical Report 33 onay seçenekleri için öz ve pratik bir kılavuz içermektedir ve Biotrak partikül ölçüm cihazını proses içi uygulamalar için düşünen kullanıcıların okuması önerilir. Seçenekler NDA/ANDA arzlari, FDA'in karşılaştırma protokolü, EC'nin onay-öncesi değişim yönetimi protokolü ve uygun olan yerlerde iş değişim kontrol programları olarak sayılabilir. Validasyon planının geliştirilmesi safhasında düzenleyici kuruluşlar ile iletişim halinde olunması önerilir.



***"Alternatif ve hızlı mikrobiyolojik metotlar (RMM) düzenleyici kuruluşlar tarafından anlaşılmıştır, kabul görmüştür ve desteklenmektedir."** PDA Technical Report No. 33 (Revised 2013), page 6*



Drug Master File:

+ Fiziksel dayanım
+ Doğruluk
+ Hassasiyet
+ Özgünlük
+ LOD/LOQ/Aralığı
+ Lineerlik
+ Sağlamlık
+ Kararlılık

S15. Biotrak partikül ölçüm cihazının uygunluğuna dair hangi validasyon çalışmaları yapıldı?

C: TSI'da FDA'a sunulmuş bir Type V Drug Master File (DMF) bulunmaktadır.

DMF'de bulunan validasyon çalışmalarının özetini gözden geçirmek için ATSON ile iletişime geçebilirsiniz. Kullanıcıların mevzuatsal ya da içi değişim kontrol dokümanlarına destek olmak için TSI FDA'da Drug Master File içinde bulunan çok titiz bir validasyon işlemi gerçekleştirdi. TSI uzmanlar ve eski denetçiler ile çalışarak, Biotrak partikül ölçüm cihazının aseptik ilaç üretimine uygun şekilde kalifiye edilmesine yardımcı oluyor.

S16. TSI müşterilerine Biotrak partikül ölçüm cihazı validasyonunda nasıl destek veriyor?

C: Uzmanlar ve gerekli kaynaklar ile hem tesis-içi, hem tesis dışı

TSI'nin validasyon ve değerlendirme sırasında müşterilerine yardımcı olmak için oluşturduğu uzman bir ekibi var. Drug Master File'da bulunan kalifikasyon çalışmalarına ek olarak, TSI resmi dokümantasyon, tesis içi servis ve IQ/OQ'dan PQ sonuna kadar uzman desteği sunuyor. ATSON ile validasyon plan ve tecrübeleri üzerine görüşebilirsiniz. TSI'nin uzman bilgisinden ve tecrübesinden faydalanın.

ÖZELLİKLER

BIOTRAK® GERÇEK ZAMANLI PARTİKÜL ÖLÇÜM CİHAZI MODEL 9510-BD

Partikül Ölçümü	
Boyut Aralığı	0.5 - 25 µm
Partikül Kanal Ebatları	0.5, 0.7, 1.0, 3.0, 5.0, 10 µm
Boyut Aralığı	0.5 µm'de <15% (ISO 21501-4)
Toplam Partikül Sayma Verimi	0.5 µm'de 50% ; 0.75 µm'den büyük partiküller için 100% (ISO 21501-4 ve JIS)
Canlı Tespiti	2 floresan kanal ve tespit için 1 boyut kanalı
Örnek Toplama	37-mm çap filtre için entegre filtre tutucu
Konsantrasyon Limiti	820,000 partikül/ft ³ (29,000,000/m ³) @ 10% çakışma kaybında
Sıfır Sayma	5 dakikada <1 sayım (ISO 21501-4 ve JIS B9921)
Ölçüm debisi	1.0 CFM (28.3 L/dk) ±5% hassasiyet (ISO 21501-4 ve JIS B9921)
Kalibrasyon	TSI kalibrasyon sistemi ile NIST takip edilebilir
Kalibrasyon Sıklığı	Yılda bir önerilir
Standartlar	ISO 21501-4, CE, JIS B9921
Yazılım	
Toplam Partikül Işık Kaynağı	MIE partikül ebatlandırma için 660 nm lazer diot
Canlı Partikül Işık Kaynağı	Lazer lile uyarılan canlı tespiti için 405 nm lazer diot
Debi Oranı Kontrolü	Elektronik, otomatik kapalı devre (Patentli teknoloji)
Örnek Tüpü Uzunluğu	10 ft (3 m)'ye kadar
Sesli Alarm	Dahili; 1 metrede >85 dB (ayarlanabilir)
Dış Alarm Rölesi	Normalde açık kontak, maks. 0-60 V AC/DC, 0.5 A devamlı. Alarm çıkışı 60 V izolasyon için ayarlı. Röle kontağı ayarlanabilir alarm koşulları altında kapalı.
Egzoz	Dahili HEPA filtre
Vakum Kaynağı	Dahili pompa
Alarm Çıkışı	Kuru kontak, alarm oluştuğunda kapalı
Ekran	VGA 5.7-in. (14.5-cm) dokunmatik ekran
Yazıcı	Opsiyonel dahili termal yazıcı
Ebat (ExYXB)	19 in. x 10.5 in. x 11.7 in. (48.3 cm x 26.7 cm x 29.7 cm)
Ağırlık	37 lbs (16.8 kg)
Güç	110 -240 VAC universal güç kaynağı
Çalışma Aralığı	41° - 86°F (5° - 30°C),** 20% - 85% RH yoğunlaşmayan***
Çalışma Yüksekliği	0 - 10,000 ft (0 - 3,000 m)
Saklama Koşulları	32° - 122°F (0° - 50°C), 98% RH e kadar yoğunlaşmayan
Dış Kasa	Paslanmaz çelik
Kimyasal Dayanım	İzopropil alkol, klorin solüsyonları, hidrojen peroksit
Dış Sensör Arayüzü	TSI hava hızı, sıcaklık ve nem sensörlerini destekler

Kullanıcı Arayüzü ve İletişim	
Örnekleme Modları	Manual, otomatik, beep; kümülatif/diferansiyel sayı ya da konsantrasyon
Örnekleme Zamanı	1 sn - 99 saat
Örnekleme Frekansı	1 - 9,999 çevrim ya da devamlı
Veri Saklama	250 Zon 999 Mahal Aşağıdakileri içeren 10,000 örnek : Tarih, zaman, altı toplam canlı partikül kanalı, akış durumu, cihaz durumu; USB yolu ile aktarılabilir, TrakPro™ Lite Secure yazılımı, Modbus® Ethernet üzeri TCP ya da USB, ve opsiyonel TSI FMS software.
Durum Göstergeleti	Akış, cihaz
Alarm Limitleti	Tüm partikül kanalları için programlanabilir
Diller	İngilizce, Almanca, Fransızca, İspanyolca, Japonca, Cince(basit), İtalyanca
Yazılım	TrakPro Lite Secure, opsiyonel FMS yazılımı
Yazıcı Çıkışı	Opsiyone dahili printer ile tüm dillerde baskı yapabilmeye
Cihaz ID	Ayarlanabilir IP adresi
Güvenlik	Kullanım ve ayarı kilitleme getiren 2 kademeli şifre
Raporlar	ISO 14644-1, EU GMP, ve FS209E'e göre Gecti/Kaldı raporları
İletişim Modu	Modbus® TCP Ethernet üzeri TCP ya da USB
Aksesuarlar	
Standart Aksesuarlar	Basılı hızlı başlama kılavuzu, CD kullanım kılavuzu, güç kaynağı, izokinetik prob, hortum, sıfırlama filtresi, USB kablosu, TrakPro Lite Secure yazılımı, canlı filtre tutacağı, canlı toplama filtreleri, temizleme çubukları ve kalibrasyon sertifikası
Opsiyonel Aksesuarlar	Elektronik filtre tarama probu, basit filtre tarama probu, TSI hız probu, Sıcaklık/nem probu, izokinetik prob, hortum, taşıma çantası, yazıcı kağıdı ve FMS yazılımı

* BioTrak 9510-BD aşağıdaki patentli teknolojileri içermektedir:

Patent Numaraları 6,167,107; 5,701,012; 5,895,922; 6,831,279; 7,261,007.

**Maksimum sıcaklık jel toplama filtresi ile sınırlandırılır.

***%50 RH üzeri kullanım için Bkz. TSI Application Note CC-104.

Tanımlar uyarı yapılmaksızın değiştirilebilir.

BioTrak, TSI ve TSI logosu ve TakPro TSI Incorporated firmasının tescilli markalarıdır.

Modbus Modicon, Inc.'in tescilli markasıdır.



UNDERSTANDING, ACCELERATED

TSI Incorporated - Visit our website www.tsi.com for more information.

USA Tel: +1 800 874 2811
UK Tel: +44 149 4 459200
France Tel: +33 1 41 19 21 99
Germany Tel: +49 241 523030

India Tel: +91 80 67877200
China Tel: +86 10 8219 7688
Singapore Tel: +65 6595 6388
Turkey Tel: +90 216 330 96 18