

Всесторонняя оценка риска перекрестной контаминации с учетом осложняющих факторов.

Маклакова Ольга Валентиновна



GMP

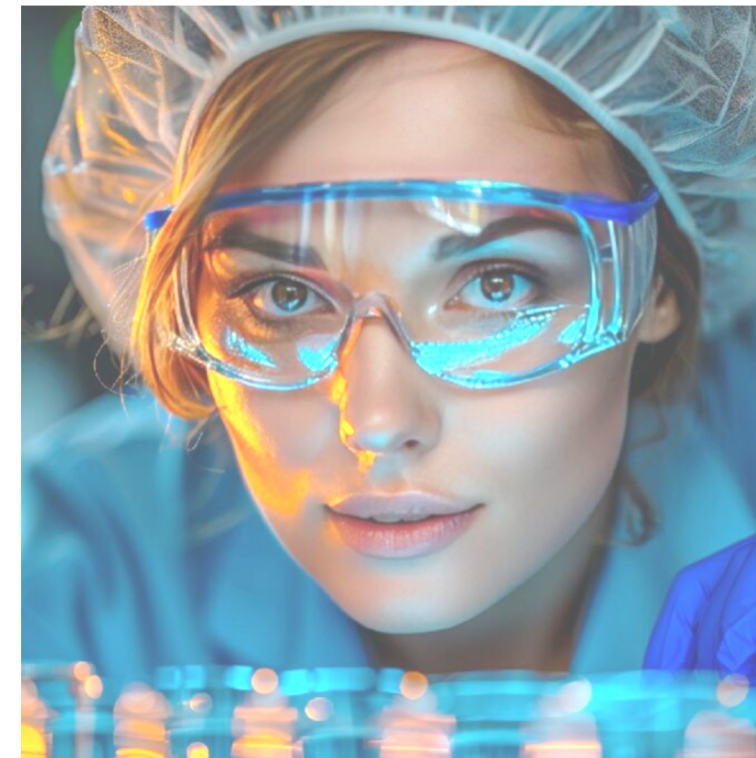
X Всероссийская
GMP-конференция

Актуальность темы.



- Тема кросс-контаминации достаточно хорошо освещается в различных источниках. Но иногда производитель рассматривает тему узко, не применяя полномасштабную оценку, а выполняя частичные, фокусные анализы рисков, направленные на изучение отдельной проблемы/проблем.
- Данную проблему можно решить, используя алгоритм всесторонней оценки риска кросс-контаминации, с глубоким изучением всех факторов влияния и подтверждением количественной оценкой для выявленных в ходе оценки риска критических мест распространения контаминантов, и с учетом сложности замеров количественного определения микро количеств потенциальных высокоактивных веществ (например, антибиотиков).
- Представляемую в данном докладе модель оценки можно применить как при наличии на площадке производств высокоактивных лекарственных средств (например, цитостатиков, половых гормонов и т.д.), соседствующих с другими производствами, так и при оценке менее рискованного производства обычных лекарственных средств с низким и средним классом опасности, без наличия такого соседства.

Алгоритм разработан и применен в компании АО «Химфарм» (Санто), Казахстан, номинант конкурса GxP Profi



Этапы проведения работ.

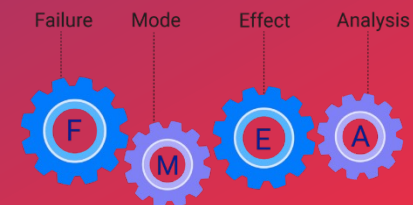
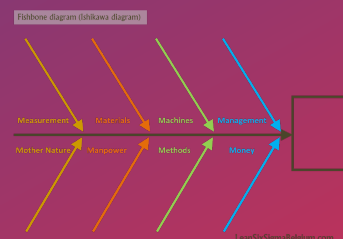


Вид сверху (helicopter view):

(производство β -лактамовых антибиотиков на одной производственной площадке с другими цехами, производящими дженериковые продукты среднего и низкого класса опасности.

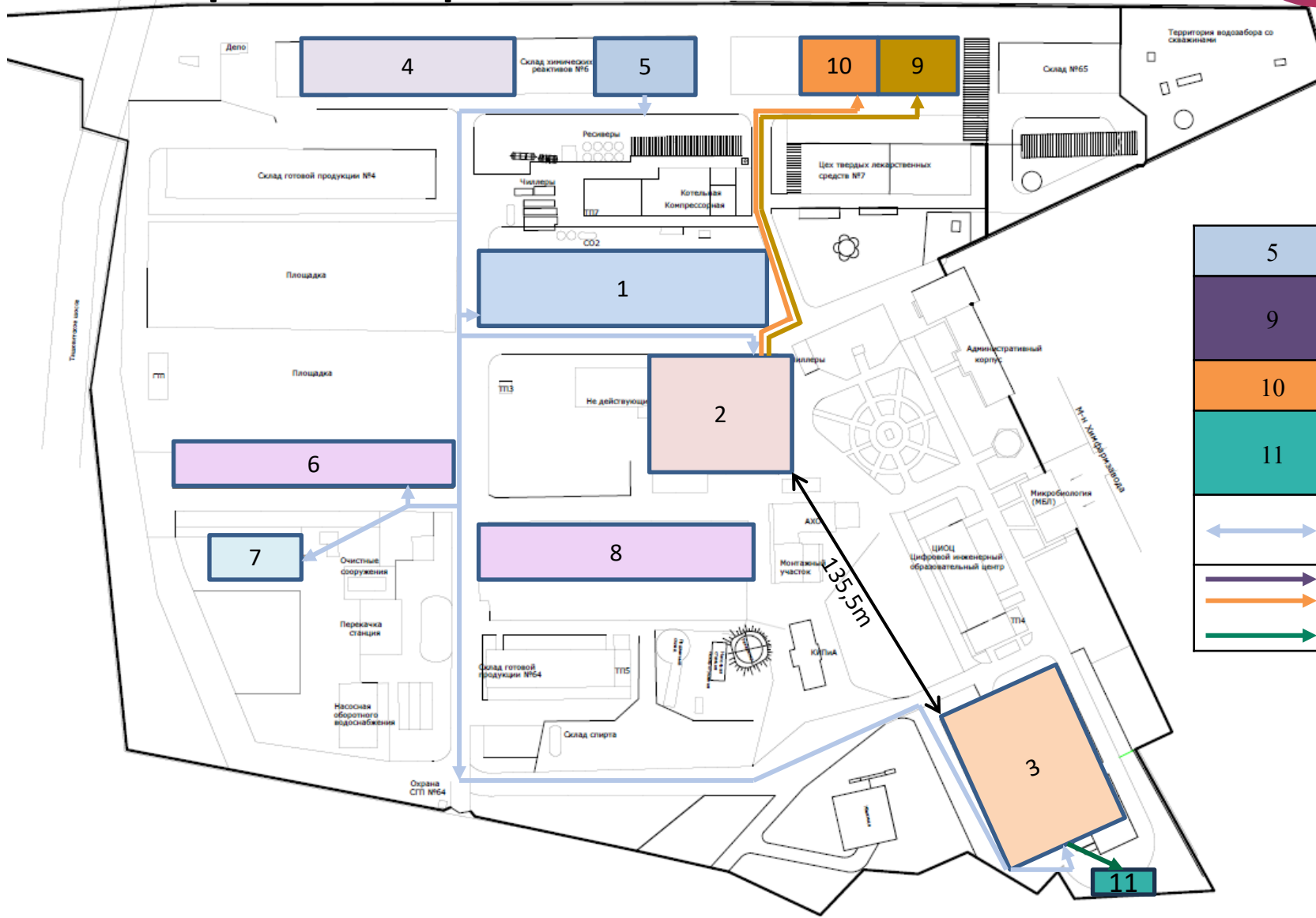
Рассмотрено на примере цеха таблеток.)

- ❑ Оценка влияния цеха порошков антибиотиков на цех таблеток;
- ❑ Оценка выделения частиц цеха порошков антибиотиков во внешнюю среду, включая расчеты эмиссии частиц;
- ❑ Оценка влияния технологических сред (HVAC, PW, CA)
- ❑ Персонал производства и «посетители»;
- ❑ Оценка материальных потоков;
- ❑ Риски при отборе и перемещении проб;
- ❑ Эtiquетирование и упаковочные материалы;
- ❑ Отходы и их транспортировка (использованная тара после цеха антибиотиков, отходы);
- ❑ Внутренние риски цеха таблеток и меры по контролю и снижению рисков;
- ❑ Заключение по мерам снижения рисков. Плановый срок пересмотра анализа рисков.



Пример типовой схемы потоков.

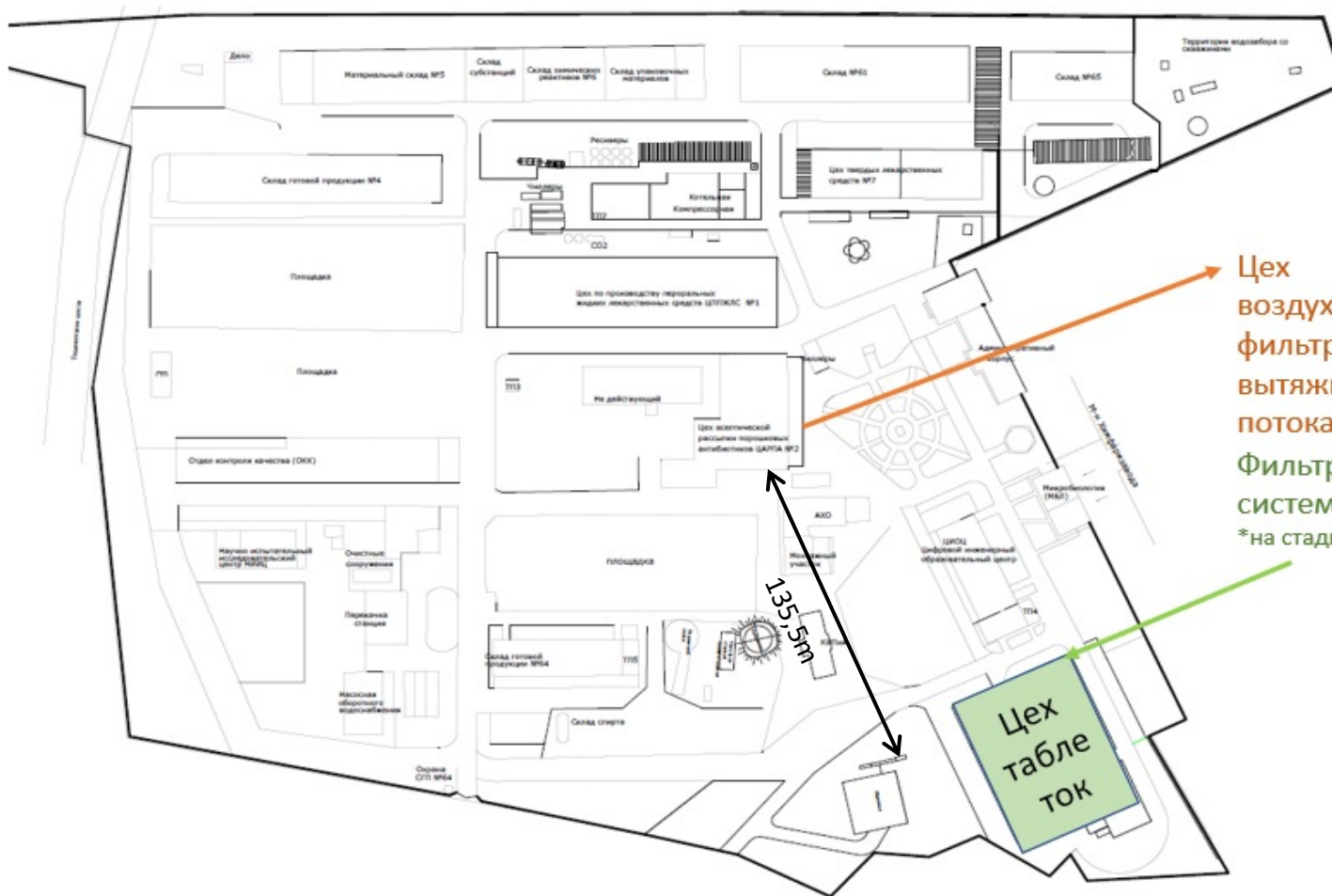
Сырье и материалы после использования.



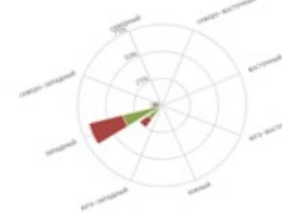
5	Склад сырья и материалов
9	Хранение тары от порошков (после использования)
10	Хранение фильтров (после использования)
11	Хранение материалов цеха «таблеток» (после использования)
	Транспортировка сырья
	Материалы после использования

Важно помнить про
разделение транспортировки.

Учет «Розы ветров» и направления выбросов воздушных потоков цеха антибиотиков.



Расположение Розы ветров



Цех порошков: двойная фильтрация воздуха, выбрасываемая из вытяжки, фильтр filters H14 (в помещения) + H14 (на вытяжке) и направление воздушного потока

Фильтрация входящего воздуха через систему фильтров G4 + F7 + H13 (+ H14)*
*на стадии взвешивания



Одежда для персонала.

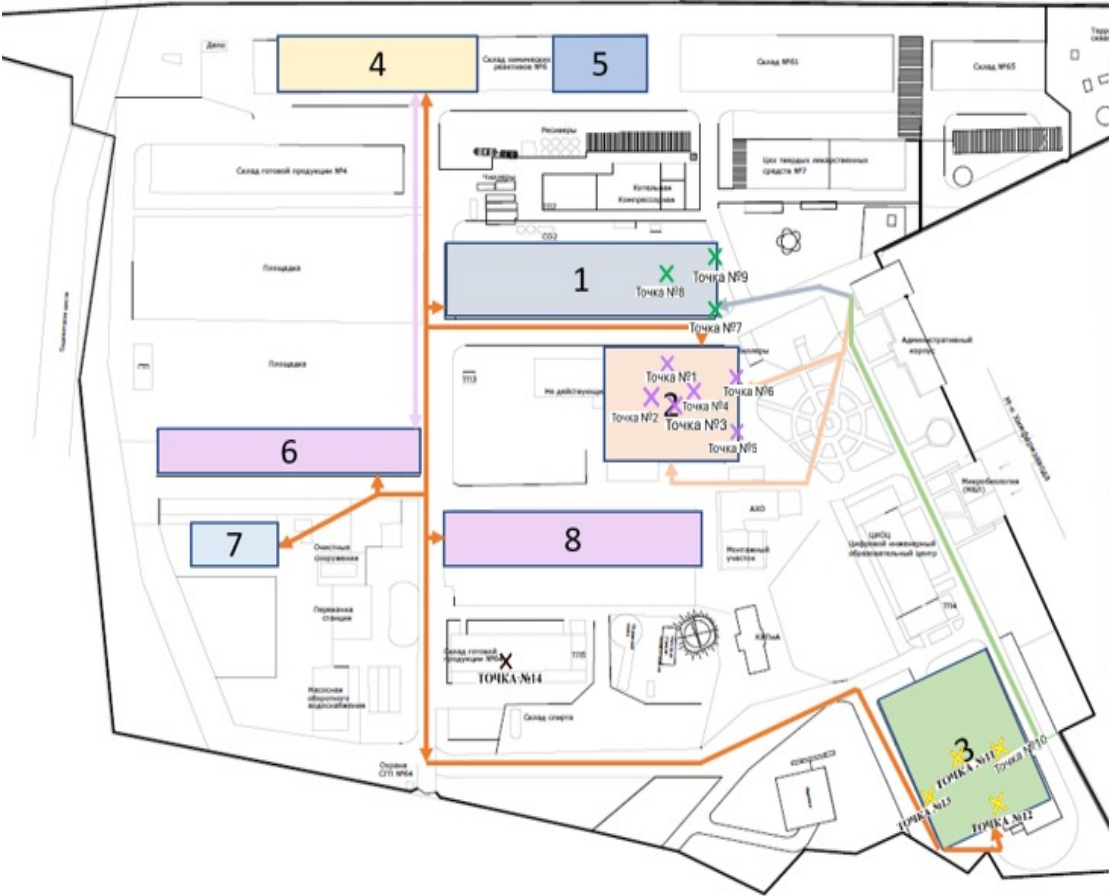


- Дифференциация технологической одежды по цветам в разных производствах и подразделениях, правильно выстроенные потоки персонала;
- Стирка в отдельных прачечных;
- Использование одноразовой одежды для посетителей и их дальнейшая надлежащая утилизация;

**ПРЕДУПРЕЖДАЮТ ВОЗМОЖНЫЙ РИСК ПЕРЕКРЕСТНОЙ
КОНТАМИНАЦИИ СВЯЗАННЫЙ С ПОТОКАМИ ПЕРСОНАЛА.**



Тестирование выбросов на остатки антибиотиков.



№	Цех	Точки отбора проб (Оборудование/помещение)
1	ЦАРПА №2 (Точки отбора проб) 	Точка №1 Общий трубопровод вытяжных фильтров (После вытяжных фильтров Н14)
		Точка №2 Стеллаж (Помещение 125)
		Точка №3 Тележка класса В (Помещение 127)
		Точка №4 Нижняя часть двери (Помещение 125)
		Точка 5 Нижняя часть стены у входа в ЦАРПА №2 (Вход Гостевой)
		Точка 6 Нижняя часть стены у входа в ЦАРПА №2 (Вход для Персонала)
2	ЦППЖЛС №1 (Точки отбора проб) 	Точка 7 Помещение №1217 (Нижняя часть стены у гостевого входа ЦППЖЛС №1)
		Точка 8 Помещение №1277 (Стена коридора)
		Точка 9 Помещение №1280 (Нижняя часть стены у входа для персонала ЦППЖЛС №1)
3	ЦТПЛС №3 (Точки отбора проб) 	Точка 10 HVAC \$100 (Забор свежего воздуха с улицы)
		Точка 11 HVAC \$200 (Забор свежего воздуха с улицы)
		Точка 12 Помещение №126 Нижняя часть стены у входа в ЦТПЛС №3
		Точка 13 Помещение №104 (Стена коридора)
4	Склад субстанций помещения хранения АФИ β - ЛАКТАМНЫХ антибиотиков 	Точка 14 Нижняя часть стены у входа в помещение хранения АФИ β -ЛАКТАМНЫХ антибиотиков



Точки отбора проб остатков β –лактамов для производственных цехов и склада хранения субстанций β-лактамов.

Внутренние риски цеха таблеток и меры по контролю и снижению рисков.



Проведены следующие оценки:

- ✓ Расчет вероятности внешней и внутренней контаминации воздуха в цехе твердых форм через систему вентиляции;
- ✓ Оценка оборудования и системы планово-предупредительного обслуживания;
 - Монтаж;
 - Эксплуатация;
 - Вмешательство с целью внесения корректировок, удаления остатков;
 - Неисправность, например отказ оборудования;
 - Разборка;
 - Очистка.
- ✓ Поведение работников или соблюдение ими СОП: системы, сильно зависящие от техники действий оператора;
- ✓ Оценка риска критичности производственных операций с точки зрения распространения перекрестного загрязнения;
- ✓ Пошаговая оценка рисков FMEA с рекомендованными мероприятиями.



Внутренние риски цеха таблеток и меры по контролю и снижению рисков.



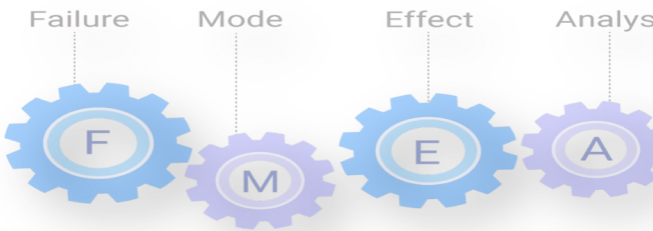
Оценка рисков FMEA с рекомендованными мероприятиями:

Пути перекрестной контаминации изучались по следующим направлениям:

- Перепутывание
- Удержание
- Механический перенос
- Перенос по воздуху
- Воздействие персонала

Анализ всех факторов влияния был основан на классическом подходе:

- Идентификация риска
- Анализ риска
- Оценка риска
- Контроль риска
- Принятие либо снижение риска



Приложение 4 к Анализу Рисков

Оценка рисков FMEA с рекомендованными мероприятиями

по 5-балльной шкале:		RPN	Уровень риска	Действие
		61 + 125	Высокий риск	Необходимы меры по снижению риска
		26 + 60	Средний риск	Снижение риска рекомендуется, должно быть рассмотрено
		1 + 25	Низкий риск	Риск приемлем, никаких действий не требуется

Вер. 01 от 22.07.2024 г.

Стадия процесса/ объект	Возможная ошибка/ несоответствие	Общая оценка риска по качеству						Решение по риску	Рекомендованные мероприятия	Новая тяжесть	Новая вероятность	Новое обнаружение	Новый RPN
		Возможные последствия	Тяжесть, S	Возможная причина	Вероятность, W	Обнаружение, D	RPN (S*W*D)						
Мероприятия по предупреждению и контролю													

ПЕРЕНОС ПО ВОЗДУХУ														
Взвешивание и помещения 408 (подготовка и взвешивание)	Перенос частиц АФИ по воздуху из одного помещения в другое помещение в процессе подготовки сырья (взвешивание, просев)	Перекрестная контаминация продукта, нанесение вреда пациенту	5	Запыленность воздуха при просеве и взвешивании сырья	5	3	75	1. Использование системы запирающего коридора (поддержание избыточного давления в коридорах по отношению к производственным помещениям). 2. Отсутствие рециркуляции воздуха в системах вентиляции и кондиционирования, обслуживающих помещения. 3. Проведение взвешивания под ламинатором в помещении с использованием местной вытяжной вентиляции. 4. Контроль эффективности работы HEPA-фильтров в ламинаре при взвешивании. 5. Уменьшение количества и размеров емкостей, используемых для взвешивания и	Риск высокий	Тестирование на металлических пластинах	4	3	1	12

МЕХАНИЧЕСКИЙ ПЕРЕНОС													
Взвешивание и просев, измельчения сырья в помещениях	Механический перенос АФИ при транспортировке по чистым коридорам емкостей с полупродуктом на другие стадии производства	Перекрестная контаминация продукта, нанесение вреда пациенту	5	Загрязнение частицами АФИ емкостей с полупродуктом, остатками сырья в процессе просева и взвешивания	2	2	20	1. Обработка емкостей с полупродуктом, с сырьем перед их транспортировкой по коридорам на другие стадии производства согласно ТИ и СОП ЦПЛС №3 СОП-П-003 "Санитарная обработка производственных помещений ЦПЛС №3" (eDMS SOP004764) 2. Ежедневная очистка коридора согласно ЦПЛС №3 СОП-П-004 (кодировка eDMSOP004765/4) «Санитарная обработка производственных помещений ЦПЛС №3».	Риск низкий, САРА не требуется	-	-	-	-

УДЕРЖАНИЕ													
Взвешивание и просев, измельчения сырья в помещениях	Попадание частиц АФИ от предыдущего продукта в последующий продукт с контактных частей оборудования	Перекрестная контаминация продукта, нанесение вреда пациенту	5	Низкая эффективность очистки оборудования	2	2	20	1. Выделение индивидуальных (по наименованию препаратов) шлангов, фильтров, согласно SOP004789 ЦПЛС №3 СОП-П-028 "Подготовка, хранение и учет фильтров в производстве твердых пероральных лекарственных средств" и SOP007113 ЦПЛС №3 СОП-П-119 "Порядок очистки Шлангов производственных стадий, хранения, идентификация в ЦПЛС №3" 2. Визуальный контроль качества очистки оборудования согласно СОП по очистке емкостей оборудования ПГО на очистку	Риск низкий, САРА не требуется	-	-	-	-

ПЕРЕПУТЫВАНИЕ													
Взвешивание и просев, измельчения сырья в помещениях	Загрязнение одного продукта другим на уровне превышающим установленный лимит	Нанесение вреда пациенту	5	Недостаточная очистка помещений, оборудования между продуктами	2	2	20	1. Проведение ГО при переходе с одного препарата на другой согласно действующих процедур по очистке оборудования и помещений; 2. Визуальный контроль качества очистки помещений и оборудования исполнителем и мастером смены с регистрацией в ПГО. 3. Проверка, предшествующая началу работы с регистрацией в ПГО и ПС/ПСУ. 4. Контроль ГП на подлинность, содержание примесей	Риск низкий, САРА не требуется	-	-	-	-

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПЕРСОНАЛА, ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПЕРСОНАЛ													
Взвешивание и просев, измельчения сырья в помещениях	Попадание частиц АФИ в организм персонала через кожные покровы и дыхательные пути при работе с открытым продуктом	Нанесение вреда здоровью персонала	5	Превышение ПДК частиц АФИ в воздухе рабочей зоны помещения в процессе производства	1	2	10	1. Использование личного нательного белья персоналом для защиты кожных покровов тела, согласно ЦПЛС №3 СОП-П-001 (SOP004762/4) "Порядок переодевания персонала и посетителей в цех №3 твердых пероральных лекарственных средств" 2. Использование специальной защитной одежды с определением цветовой идентификации по производственным участкам. Применение одежды согласно ЦПЛС №3 СОП-П-001 (SOP004762/4) "Порядок переодевания персонала и	Риск низкий, САРА не требуется	-	-	-	-

Внутренние риски цеха таблеток и меры по контролю и снижению рисков: тестирование.



Для всех «красных» зон риска нами было проведен отбор проб методом седиментации на металлические пластины, расположенные в общем для всех помещений месте потенциального наличия контаминанта - чистом коридоре во время производства препарата «наихудшего случая»;

* В цехе используется концепт «чистый коридор»: с наивысшим давлением, который запирает все остальные производственные комнаты.

Оценка риска критичности производственных факторов с точки зрения распространения перекрестного загрязнения												
вер. 04 от 18.07.2024 г.												
№ п/п	Наименование процесса	Время воздействия окружающей среды на АФИ / полупродукт		Частота процессов с АФИ / полупродуктом		Тип процесса		Форма действующего вещества		Количество действующего вещества		Итоговый риск
		< 5 мин [1] < 20 мин [2] > 20 мин [3]		1 раз в смену [1] 2 раза в смену [2] 3 раза в смену и более (или непрерывно) [3]		Закрытый [1] Частично закрытый [2] Открытый [3]		Жидкость, таблетка, капсула [1] Гранулы влажный порошок [2] Порошок [3]		< 1 кг [1] < 10 кг [2] > 10 кг [3]		
		Факт	Риск	Факт	Риск	Факт	Риск	Факт	Риск	Факт	Риск	
1	Отбор образцов на складе	< 20 мин	2	3 - 4 раза	3	частично закрытый	2	порошок	3	от 0,002 кг до 0,48 кг	1	36
2	Взвешивание	> 20 мин	3	1 раз в смену	1	открытый	3	порошок	3	от 0,2 до 91 кг	3	81
3	Просеивание	> 20 мин	3	1 раз в смену	1	частично закрытый	2	порошок	3	от 0,2 до 91 кг	3	54
4	Загрузка сырья для производственных операций	< 5 мин	1	1 раз в смену	1	частично закрытый	2	порошок	3	от 0,2 до 91 кг	3	18
5	Влажная грануляция	< 5 мин	1	2 раза в смену	2	частично закрытый	2	порошок	3	99 кг	3	36
6	Сухое смешивание	< 5 мин	1	более 3-х раз	3	частично закрытый	2	порошок	3	от 0,2 до 91 кг	3	54
7	Компактирование	< 5 мин	1	1 раз в смену	1	закрытый	1	порошок	3	13 кг	3	9
8	Таблетирование	> 20 мин	3	3 раза	3	частично закрытый	2	порошок	3	от 1 до 91 кг	3	162
9	Нанесение оболочки	< 20 мин	2	2 раза в смену	2	закрытый	1	таблетка (ядро)	1	от 75 до 120 кг	3	12
10	Наполнение капсул	< 5 мин	1	1 раз в смену	1	частично закрытый	2	капсулы	1	от 20 до 35 кг	3	6
11	Упаковка в блистеры	< 5 мин	1	1 раз в смену	1	частично закрытый / открытый	3	таблетки / капсулы	1	от 0,2 до 91 кг	3	9
12	Промывка / Сушка оборудования на стадии	< 20 мин	2	1 раз в смену	1	частично закрытый	2	порошок	3	нет видимых частиц	1	12
13	Промывка / Сушка СЧ после процесса	< 5 мин	1	1 раз в смену	1	открытый	3	отсутствует	1	нет видимых частиц	1	3
14	Правка	< 5 мин	1	1 раз в смену	1	частично закрытый	2	отсутствует	1	нет видимых частиц	1	2
где, в итоговом риске:												
		высокий риск (требуется обязательные мероприятия по его снижению)										
		средний риск (среднесрочные мероприятия / дополнительный АР по их приемлемости)										
		низкий риск (мероприятия не требуются)										

Мероприятия по контролю и снижению рисков.



В результате всесторонней оценки рисков кросс-контаминации реализованы следующие организационные и технические мероприятия:

- ✓ Хранение АФИ, отработанных материалов и продукции β -лактамов осуществляется в отдельных складах с отдельной транспортировкой.
- ✓ Отбор проб осуществляется непосредственно в цехе антибиотиков.
- ✓ НЕРА 14 на вытяжках цеха антибиотиков.
- ✓ Организована отдельная лаборатория тестирования β -лактамов.
- ✓! При взаимодействии с контрактной лабораторией проведены и периодически проводятся замеры β -лактамов в атмосферном воздухе и критических точках возможного переноса.
- ✓ Проведен строгий контроль и оценка физического разделения использования, обработки и утилизации одежды персонала и посетителей.
- ✓! В критических точках в цехе производства регулярных продуктов проведено тестирование на наихудший случай не только для поверхностей, напрямую контактирующих с продуктом, тем самым доказана правильность работы вентиляции, перепадов давлений, и выполнения всех организационных и технических мер.



РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРОЕКТА.



✎ Проведена всесторонняя оценка риска кросс-контаминации, рабочей группой экспертов завода с глубокой оценкой всех факторов влияния и подтверждением количественной оценкой для выявленных в ходе оценки риска потенциальных мест распространения кросс-контаминантов. Была применена методология валидации очистки по наихудшему случаю, но не только для поверхностей, напрямую контактирующих с продуктом, но для критичных зон производственного цеха.

✎ Оценено внешнее влияние и внешние риски производства высоко-сенсibiliзирующих бета-лактамов антибиотиков на одной производственной площадке, риски были взяты под контроль.

✎ Таким образом, мы рекомендуем применять в отрасли системный подход к всесторонней оценке рисков кросс-контаминации. Он должен быть правильно реализован с помощью системы обеспечения качества (QA), включающей надлежащую производственную практику (GMP), и, соответственно, контроль качества (QC) и управление рисками качества.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



В результате выполнения всесторонней оценки рисков , на основании глубокой проработки всех материалов, расчетов, научных знаний, мы можем **уверенно гарантировать всем нашим пациентам высокую безопасность наших препаратов.**

