



bezpieczeństwo

Zarządzanie ryzykiem wystąpienia zanieczyszczeń krzyżowych cz. I

Marek Skowronek

TEVA Operations Poland Sp. z o.o.



Fot.: photogenica.pl, I.E.S. International Polska Sp. z o.o.

Wytwarzanie i stosowanie produktów leczniczych wiąże się z ryzykiem dla zdrowia publicznego, wynikającym z niewłaściwej jakości lub dostępności produktu. Identyfikacja tego ryzyka i odpowiednie nim zarządzenie jest obecnie podstawowym wymogiem stawianym wytwórcom leków, stając się integralną częścią systemu jakości. Ryzyko wystąpienia zanieczyszczeń krzyżowych jest dyskutowane w grupach roboczych EMA1 ze względu na poważne zagrożenie dla bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.





Skuteczne podejście do zarządzania ryzykiem w jakości może zapewnić wytwarzanie bezpiecznego produktu leczniczego przy jednoczesnym zachowaniu kontroli nad zagrożeniami. Jednym z podstawowych zagrożeń jest wystąpienie zanieczyszczeń krzyżowych, polegające na zanieczyszczeniu materiału lub produktu innym materiałem, lub produktem. Zanieczyszczenie powyżej dopuszczalnego poziomu może mieć nieodwracalny wpływ na zdrowie pacjenta i stanowić niebezpieczeństwo dla jego życia.

Europejska Agencja Kontroli EMA zapowiedziała rewizję i doprecyzowanie wymagań, dotyczących zanieczyszczeń krzyżowych. Wydany w 2011 przez grupę roboczą EMA tzw. Concept paper wskazuje na konieczność aktualizacji/uzupełnienia rozdziałów 3.6, 5.18 i 5.19 oraz stosowanie metod zarządzania ryzykiem wystąpienia zanieczyszczeń krzyżowych zgodnie z wytycznymi ICH Q9. Podstawowym problem, który wymaga jednoznacznego ustalenia, to brak zdefiniowanego podejścia do wyznaczania limitów akceptowalnej ekspozycji na zanieczyszczenia krzyżowe pomiędzy produktami wytwarzanymi w tym samym obiekcie. EMA zwróciła uwagę na konieczność zastosowania naukowego podejścia w celu ograniczenia dowolności w ustalaniu akceptowalnych limitów ekspozycji na zanieczyszczenie, w tym limitów czyszczenia. Stosowanie powszechnie kryterium 1/1000 maksymalnej dawki terapeutycznej lub poziom 10 ppm w walidacji czyszczenia urządzeń uznane zostały za pozbawione naukowych podstaw. EMA zaleca, aby limity były ustalone w oparciu o dane farmakologiczne i toksykologiczne oraz aby stanowiły część procesu zarządzania ryzykiem w jakości.

Kolejnym zagadnieniem jest kwestia ustalenia kategorii produktów, których wytwarzanie powinno być prowadzone w dedykowanych, oddzielnych obiektach. EMA wskazała również na brak precyzyjnych wytycznych określających, czy wytwarzanie danego produktu musi być prowadzone w oddzielnych pomieszczeniach i czy takie ścisłe zdefiniowanie tych wyrobów uniemożliwi stosowanie podejścia opartego na ryzyku. Stwierdzono, że niedookreślone wymagania w tym obszarze mogą prowadzić z jednej strony do ponoszenia przez wytwórców nadmiernych i nieuzasadnionych kosztów, a z drugiej mogą stwarzać nieakceptowalne ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta. Planowana data wprowadzenia nowych wytycznych w postaci aneksu do wymagań GMP to marzec 2013, z 6 miesięcznym okresem wdrożenia.

Projekt kontroli ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych

Artykuł ten przedstawia podstawowe założenia projektu, którego celem była usystematyzowana ocena, komunikacja i przegląd kontroli ryzyka w jakości produktu leczniczego, związanego z wystąpieniem zanieczyszczenia krzyżowego w obiekcie, w którym wytwarzane są różne produkty: od suplementów diety, aż po niskodawkowe, silnie działające produkty lecznicze. Projekt (rys. 1) obejmował 3 podstawowe etapy:

- identyfikację najgorszych przypadków,

- analizę ryzyka,
- sterowanie ryzykiem.

Identyfikacja najgorszego przypadku

Pierwszy etap projektu dotyczył identyfikacji najgorszego przypadku, czyli produktów które stwarzają największe zagrożenie dla innych oraz produktów najbardziej podatnych na zanieczyszczenie krzyżowe. Wybrane produkty stanowiły przedmiot szczegółowej oceny ryzyka wystąpienia zanieczyszczeń krzyżowych na poszczególnych

CO MÓWI GMP?

Podstawowe wymagania odnośnie zanieczyszczeń krzyżowych definiują rozdziały Dobrej Praktyki Wytwarzania:

3.6 – W celu zmniejszenia do minimum poważnego zagrożenia medycznego spowodowanego zanieczyszczeniami krzyżowymi, na produkcję szczególnych produktów leczniczych, takich jak materiały silnie uczulające (penicyliny) lub preparaty biologiczne (z żywych drobnoustrojów), muszą być przeznaczone oddzielne pomieszczenia służące wyłącznie do tej produkcji. Wytwarzanie niektórych produktów (antybiotyków, hormonów, produktów cytotoksycznych, silnie działających leków i produktów nieleczniczych) nie powinno być prowadzone w tych samych obiektach.

5.18 – Nie wolno dopuścić do zanieczyszczenia materiałów wyjściowych i produktów innymi materiałami i produktami. Ryzyko przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego powstaje w sytuacji niekontrolowanego wydostawania się pyłów, gazów, par, aerozoli lub organizmów z przetwarzanych materiałów i produktów oraz z pozostałości zalegających na urządzeniach i na odzieży pracowników. Znaczenie tego ryzyka zależy od rodzaju zanieczyszczeń i produktu narażonego na zanieczyszczenie. Obecność zanieczyszczeń ma największe znaczenie w przypadku produktów podawanych w formie iniekcji bądź w dużych dawkach i/lub długotrwale.

5.19 – Należy zapobiegać zanieczyszczeniom krzyżowym, stosując odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne, w szczególności:

- a. prowadzenie produkcji w oddzielnych pomieszczeniach lub stosowanie metody kampanijnej (rozdzielenie w czasie) połączone z odpowiednim czyszczeniem;
- b. stosowanie odpowiednich śluz i wyciągów powietrznych;
- c. zmniejszanie ryzyka zanieczyszczenia powodowanego przez recyrkulację lub zawracanie nieuzdatnionego lub niewystarczająco oczyszczonego powietrza;
- d. pozostawianie odzieży roboczej w pomieszczeniach, gdzie przetwarzane są produkty szczególnie zagrożone zanieczyszczeniem krzyżowym;
- e. stosowanie procedur czyszczenia i odkażania o sprawdzonej skuteczności, gdyż nieskutecznie czyszczone urządzenia są częstym źródłem zanieczyszczeń krzyżowych;
- f. stosowanie zamkniętych systemów produkcyjnych;
- g. wykrywanie pozostałości i oznaczanie urządzeń etykietami statusu pozwalającymi stwierdzić, czy urządzenie jest, czy nie jest oczyszczone.

5.20 – Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ich skuteczność powinny być okresowo sprawdzane zgodnie z ustalonymi procedurami.

etapach wytwarzania w obiekcie, w którym wytwarzanych jest wiele produktów.

W celu określenia najgorszego przypadku, dla wszystkich produktów wytwarzanych w danym obiekcie, zebrane

- Maksymalną dzienną dawkę,
- Koncentrację substancji czynnej.

Śród wszystkich produktów wytwarzanych w obiekcie zidentyfikowane zostały te, które stanowią największe zagrożenie, biorąc pod uwagę:

- Akceptowalną dzienną ekspozycję ADE – im mniejsza wartość współczynnika, tym większe zagrożenie dla innych produktów.
- Hermetyczność urządzeń/systemów – im mniejsza hermetyczność procesu, tym większe prawdopodobieństwo zanieczyszczenia innych produktów.
- Wielkość serii substancji czynnej – im większa wielkość serii, tym większe potencjalne prawdopodobieństwo zanieczyszczenia innych produktów.
- Ilość/częstotliwość wytwarzania serii – im większa ilość / częstotliwość wytwarzania serii, tym większe prawdopodobieństwo zanieczyszczenia innych produktów.

Identyfikacja produktów o największej podatności na zanieczyszczenie krzyżowe uwzględniała następujące czynniki:

- Maksymalną dzienną dawkę terapeutyczną – im większa dawka, tym większa potencjalnie ilość zanieczyszczenia przyjęta przez pacjenta.
- Wielkość serii – im mniejsza wielkość serii, tym potencjalnie większa koncentracja zanieczyszczenia w produkcie.
- Ilość/częstotliwość wytwarzania serii – im większa ilość/częstotliwość wytwarzania serii, tym większe prawdopodobieństwo zanieczyszczenia przez inne produkty.

PRZYKŁADY NIEZGODNOŚCI

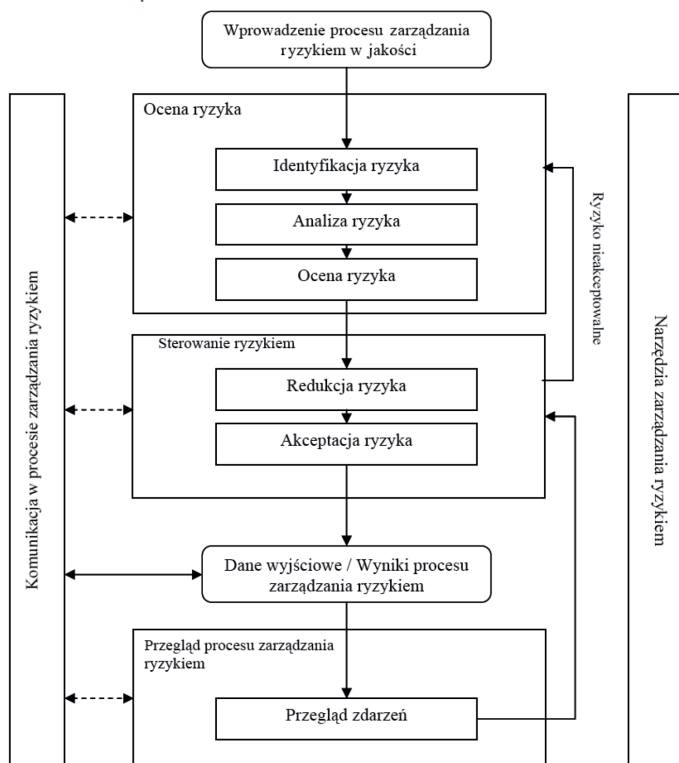
Ze względu na poziom ryzyka, związanego z zanieczyszczeniami krzyżowymi, inspekcje farmaceutyczne zwracają szczególną uwagę na aspekty dotyczące kontroli w obiektach wytwarzających wiele produktów, obserwując często niezgodności i nieodpowiednie praktyki. Jako przykłady nieprawidłowości można wymienić:

- biały pył obserwowany na drzwiach/urządzeniach/podłodze/korytarzu;
- brak udokumentowanego czyszczenia urządzeń, pomieszczeń;
- brak badań potwierdzających efektywność środków zapobiegających zanieczyszczeniom krzyżowym;
- brak procedur wymagających czyszczenia urządzeń przed opuszczeniem pomieszczenia produkcyjnego;
- nieodpowiedni system kontroli różnicy ciśnień – brak komentarzy i identyfikacji przyczyn zarejestrowanych alarmów;
- brak zmiany ubrań, ochraniaczy na buty, rękawiczek przed opuszczeniem przez personel pomieszczenia produkcyjnego.

zostały podstawowe informacje opisujące własności produktu i procesu w postaci matrycy zawierającej:

- Akceptowalną dzienną ekspozycję ADE²,
- Wielkość serii substancji czynnej,
- Przeznaczenie produktu leczniczego,
- Hermetyczność urządzeń/systemów,
- Ilość/częstotliwość wytwarzania serii,

Rys. 1.
Projekt kontroli
ryzyka zanieczyszczeń
krzyżowych



Analiza ryzyka

Na podstawie zebranych danych do analizy wybrane zostały pary produktów, będące najgorszym przypadkiem na poszczególnych etapach wytwarzania produktu leczniczego: od przyjęcia surowców, poprzez operację wytwarzania, pakowania i magazynowania wyrobu gotowego. Następnie każdy etap analizowany był przy założeniu wytwarzania w tym samym czasie produktów będących najgorszym przypadkiem. Analiza ryzyka obejmowała systematyczną ocenę zagrożeń, które mogą prowadzić do zanieczyszczenia krzyżowego, zgodnie z modelem zaproponowanym w dokumencie Q9, opracowanym przez organizację ICH, stanowiąc drugi etap projektu.

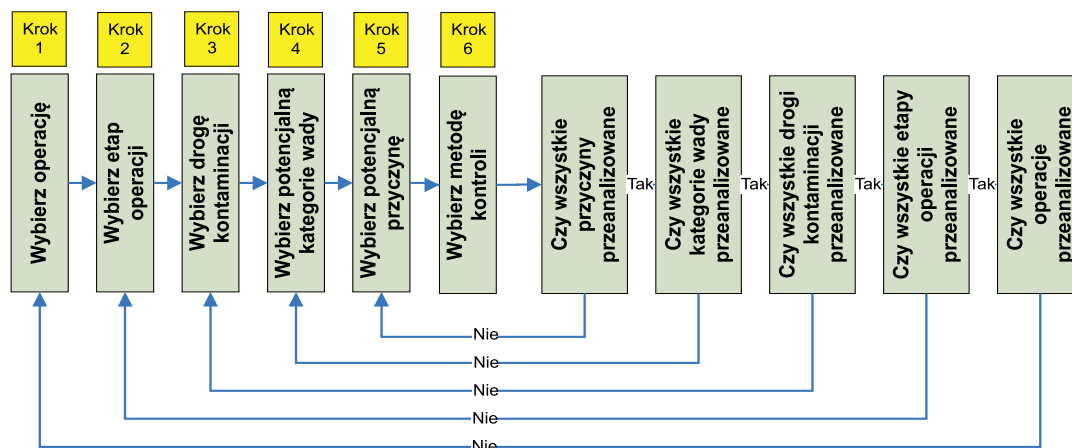
Na ocenę ryzyka składała się identyfikacja zagrożeń oraz analiza i ocena ryzyka związanego z wystawieniem/narażeniem na te zagrożenia. Jako pomocy przy szacowaniu używane były trzy pytania:

- Co może się nie udać?
- Jak jest prawdopodobieństwo, że się nie uda?
- Jakie mogą być tego konsekwencje (dotkliwość)?

Podczas identyfikacji ryzyka w sposób usystematyzowany wykorzystywane były zebrane informacje w celu identyfikacji zagrożeń odnoszących się do ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, odpowiadając na pytanie: „Co może się nie udać?” oraz określając możliwe tego



bezpieczeństwo



Rys. 2.

Schemat wykorzystywania informacji w celu identyfikacji zagrożeń odnoszących się do ryzyka wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego

konsekwencje. Etap ten prowadzony był według schematu (rys. 2), analizując kolejno: każdą operację, każdy etap operacji, każdą drogę kontaminacji, potencjalną przyczynę kontaminacji i metodę kontroli (przykłady poniżej) pod względem wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego.

Krok 1 – operacje

Przykłady standardowych operacji jednostkowych:

- naważanie,
- przesiewanie materiałów,
- kompaktowanie,
- mieszanie materiałów,
- rozładunek mieszaniny,
- przechowywanie mieszaniny,
- załadunek tabletkarki,
- tabletkowanie,
- kapsułkowanie,
- przechowywanie produktu luzem,
- pakowanie.

Krok 2 – etapy operacji

Przykłady standardowych etapów danej operacji jednostkowych:

- transport czystego urządzenia/oprzyskradowania,
- transport materiałów,
- montaż urządzenia/oprzyskradowania,
- załadunek materiałów,
- operacja,
- próbkowanie,
- interwencje,
- awarie,
- wyładunek materiałów,

- demontaż urządzenia/oprzyskradowania,
- transport brudnego urządzenia/oprzyskradowania,
- czyszczenie brudnego urządzenia/oprzyskradowania,
- przechowywanie czystego urządzenia/oprzyskradowania.

Krok 3 – droga kontaminacji

Przykłady dróg możliwej kontaminacji:

- analiza zanieczyszczeń poprzez powietrze,
- analiza zanieczyszczeń poprzez mechaniczny transfer,
- analiza zanieczyszczeń poprzez pomieszczenie różnych produktów,
- analiza zanieczyszczeń poprzez pozostałość po czyszczeniu.

Krok 4 – kategoria wady

Przykłady standardowych kategorii/źródeł możliwych wad:

- personel,
- procedura,
- urządzenie,
- wydział,
- środowisko.

Krok 5 – przyczyna wady

Przykłady standardowych wad/błędów:

- nieefektywna procedura,
- nieprzestrzegana procedura,
- nieefektywny system,
- wada urządzenia/systemu,
- awaria urządzenia/systemu,
- brak personelu,
- nieefektywne szkolenie personelu,
- błąd personelu.

Parametr	Ranking ryzyka					
Szkodliwość (S)	Wada ma nieodwracalny wpływ na zdrowie pacjenta i stanowi zagrożenie dla jego życia ADE<10	3	Wada może mieć odwracalny wpływ na zdrowie pacjenta, ale nie stanowi zagrożenia dla jego życia ADE 10-1000	2	Wada nie ma istotnego wpływu na zdrowie i życie pacjenta ADE >1000	1
Wystąpienie (P)	Wada występuje często	3	Wada występuje umiarkowanie często	2	Wada występuje rzadko	1
Wykrywalność (W)	Prawdopodobieństwo wykrycia zagrożenia i podjęcia działań niskie	3	Prawdopodobieństwo wykrycia zagrożenia i podjęcia działań umiarkowane	2	Prawdopodobieństwo wykrycia zagrożenia i podjęcia działań wysokie	1

Tab. 1.

Uproszczony przykład trzostopniowej skali

		Szkodliwość (S)		
		Wysokie	Średnie	Niskie
Wystąpienie (P)	Niskie	Ż (3)	Z (2)	Z (1)
	Średnie	C (6)	Ż (4)	Z (2)
	Wysokie	C (9)	C (6)	Ż (3)

Tab. 2.
Podział zdarzeń pod
względem wielkości
ryzyka

Krok 6 – metody kontroli
Przykłady standardowych metod kontroli:

- procedura,
- ręczna kontrola,
- elektroniczna kontrola,
- proces zamknięty,
- proces dedykowany,
- produkcja kampanijna,
- filtracja HEPA z recyrkulacją,

Tab. 3.
Podział zdarzeń pod
względem priorytetu

		Wykrywalność (W)		
		Wysoka	Średnia	Niska
Klasa ryzyka	Klasa 3	Z	Z	Ż
	Klasa 2	Z	Ż	C
	Klasa 1	Ż	C	C

- filtracja HEPA bez recyrkulacji,
- alarmowanie,
- ryglowanie drzwi,
- lokalny nawiew ochronny,
- służa osobowa/materiałowa,
- kaskada ciśnień,
- przebiekanie,
- dekontaminacja.

Tab. 4.
Przykład analizy ryzyka
dla zanieczyszczenia
poprzez powietrze

Operacja / element	Wada, zagrożenie	Skutki wady	Przyczyna wady	Strategia kontroli	Szkodliwość S	Wystąpienie P	Wykrywalność W	Liczba ryzyka R=SxPxW	Klasyfikacja ryzyka	Filtracja ryzyka	Ryzyko akceptowalne?
Tabletkowanie	Zanieczyszczone powietrze może zakontaminować korytarz i pozostałe pomieszczenia	Zanieczyszczony produkt	Nieprawidłowy projekt	Zaprojektowana służa typu „bubble” z nadciśnieniem do korytarza i pomieszczenia procesowego	2	1	1	2	Klasa 3	N	Tak
Tabletkowanie	Zanieczyszczone powietrze może zakontaminować korytarz i pozostałe pomieszczenia	Zanieczyszczony produkt	Drzwi służy otwarte równocześnie	Brak zaprojektowanej kontroli	2	2	3	12	Klasa 2	W	Nie
Tabletkowanie	Zanieczyszczone powietrze może zakontaminować korytarz i pozostałe pomieszczenia	Zanieczyszczony produkt	Odwroćcie różnicy ciśnień	Zaprojektowany alarm różnicy ciśnień poza limitem	2	1	1	2	Klasa 3	N	Tak
Tabletkowanie	Zanieczyszczone powietrze może zakontaminować pozostałe pomieszczenia poprzez system klimatyzacji	Zanieczyszczony produkt	Recyrkulacja powietrza do innych pomieszczeń procesowych	Powietrze recyrkulowane poprzez kaskadę filtrów z filtrem HEPA	2	1	1	2	Klasa 3	N	Tak

Po zidentyfikowaniu zagrożeń/wad/błędów, mogących prowadzić do wystąpienia zanieczyszczenia krzyżowego, wykonana została analiza ryzyka za pomocą metody FMEA, która pozwala na powiązanie wagi szkody, prawdopodobieństwa wystąpienia szkody i prawdopodobieństwa jej wykrycia. Dla każdego zdarzenia/scenariusza ryzyka oszacowany został parametr szkodliwości, wystąpienia i wykrywalności szkody zgodnie z założoną skalą szacowania (tab. 1):

- szkodliwość – pozwala na szacowanie wagi szkody, wynikającej z zanieczyszczenia produktu leczniczego, oceniana była w skali definiującej wpływ na życie i zdrowie pacjenta, wykorzystując współczynnik ADE, przy założeniu, że wadliwy produkt, zanieczyszczony inną substancją, trafia do pacjenta;
- wystąpienie – parametr pozwalający na oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia szkody, całego scenariusza ryzyka, prawdopodobieństwo wystąpienia szkody szacowane było w oparciu o zgromadzone dane; a w przypadku ich braku szacowane było w sposób konserwatywny w oparciu o częstotliwość występowania przyczyny;
- wykrywalność – parametr określający zdolność systemu kontroli do wykrycia ekspozycji na zanieczyszczenie.

Po oszacowaniu wagi szkody, prawdopodobieństwa jej wystąpienia i wykrycia, przeprowadzona została ocena ryzyka, porównująca zidentyfikowane i rozpatrywane ryzyko z ustalonymi jego kryteriami. Przy ocenie ryzyka brana była pod uwagę siła argumentów zebranych w trakcie odpowiedzi na wszystkie trzy podstawowe pytania.

W oparciu o iloczyn parametrów szkodliwości i prawdopodobieństwa wystąpienia przeprowadzona została klasyfikacja ryzyka. Wszystkie zdarzenia można podzielić np. na trzy kategorie (tab. 2):



bezpieczeństwo

Operacja / element	Wada, zagrożenie	Skutki wady	Przyczyna wady	Strategia kontroli	Szkodliwość S	Wystąpienie P	Wykrywalność W	Liczba ryzyka R=SxPxW	Klasyfikacja ryzyka	Filtracja ryzyka	Ryzyko akceptowalne?
Naważanie	Zanieczyszczone poprzez transfer mechaniczny - personel	Zanieczyszczony produkt	Pozostałość substancji czynnej na jednorazowym ubraniu personelu	Zgodnie z procedurą personel zdejmując jednorazowe ubranie przed opuszczeniem pomieszczenia	2	1	1	2	Klasa 3	N	Tak
Naważanie	Zanieczyszczone poprzez transfer mechaniczny - personel	Zanieczyszczony produkt	Nieprzestrzeganie procedury przebierania podczas opuszczania pomieszczenia procesowego	Brak zarejestrowanych przypadków nieprzestrzegania procedury podczas auditów wewnętrznych i zewnętrznych	2	1	1	12	Klasa 3	N	Tak
Naważanie	Zanieczyszczenie poprzez transfer mechaniczny - urządzenia	Zanieczyszczony produkt	Pozostałość substancji czynnej na wózku z naważonymi materiałami	Zgodnie z procedurą wózek z materiałami jest czyszczony przed opuszczeniem pomieszczenia	2	1	1	2	Klasa 3	N	Tak
Naważanie	Zanieczyszczenie poprzez transfer mechaniczny - materiały	Zanieczyszczony produkt	Pozostałość substancji czynnej na opakowaniach z materiałami pomocniczymi może zostać przeniesiona mechanicznie do innego produktu	Wszystkie materiały, włączając substancję czynną, znajdują się w tym samym pomieszczeniu podczas naważania materiałów na serię	2	2	3	12	Klasa 2	W	Nie

Tab. 5. Przykład analizy ryzyka dla zanieczyszczenia poprzez transfer mechaniczny

Operacja / element	Wada, zagrożenie	Skutki wady	Przyczyna wady	Strategia kontroli	Szkodliwość S	Wystąpienie P	Wykrywalność W	Liczba ryzyka R=SxPxW	Klasyfikacja ryzyka	Filtracja ryzyka	Ryzyko akceptowalne?
Suszenie	Zanieczyszczone poprzez pomieszenie	Zanieczyszczony produkt	Potencjalna kontaminacja spowodowana pomieszczeniem filtrów rękawowych granulato-mieszalnika, suszarki fluidalnej, młyna, kompaktowa	Filtry wykorzystywane w granulato-mieszalnikach, suszarkach fluidalnych, młynach, kompaktorach są dedykowane do produktu, ale nie są jednoznacznie oznakowane, co może prowadzić do ich przypadkowego pomieszczenia	2	2	3	12	Klasa 2	W	Nie

Tab. 6. Przykład analizy ryzyka dla zanieczyszczenia poprzez pomieszenie

- o wysokim ryzyku (klasa 1 – czerwony obszar),
- o średnim ryzyku (klasa 2 – żółty obszar),
- o niskim ryzyku (klasa 3 – zielony obszar).

W oparciu o iloczyn wartości klas ryzyka i wykrywalności (W) przeprowadzona została filtracja ryzyka. Wszystkie zdarzenia należące do poszczególnych klas ryzyka można podzielić na trzy kategorie o największym

priorytecie (tab. 3):

- o największym priorytecie (W - czerwony obszar),
- o średnim priorytecie (Ś - żółty obszar),
- o niskim priorytecie (N - zielony obszar).

1 European Medicines Agency

2 ADE – Acceptable Daily Exposure – dawka substancji poniżej której nie zaobserwowano żadnych niekorzystnych efektów, dla każdej drogi podawania, nawet jeżeli osoba poddawana była takiej ekspozycji przez cały okres swojego życia.