



Установление контроля над рисками, начиная с разработки проектных решений

г. Севастополь, 18.06.2013 г.
FAVEA Group © 2013

Введение

Построенное производство никогда не бывает лучше, чем проект.

До начала химиотерапевтической революции производство большинства лекарств было мелкомасштабным, изготавливалось фармацевтами одноразово для конкретного пациента, или производилось в аптечном масштабе. И лишь ограниченное число пациентов могло пострадать вследствие каких-то ошибок. Вместе с взрывным характером развития фармацевтической промышленности размеры серий производимых лекарств стали огромными. Число пострадавших пациентов может приобрести неизмеримо большие масштабы.

При этом, владелец лицензии на производство должен производить лекарственные средства так, чтобы обеспечить их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и исключить риск для пациентов, связанный с недостаточной безопасностью, качеством или эффективностью лекарственных средств.

Риск для качества ЛС

Риск для качества ЛС – сочетание вероятности воздействия какого-либо внешнего или внутреннего фактора в процессе деятельности предприятия и степени тяжести его последствий для пациента (напр., смерть, увечья, серьезные побочные действия, дискомфорт и т.п.)

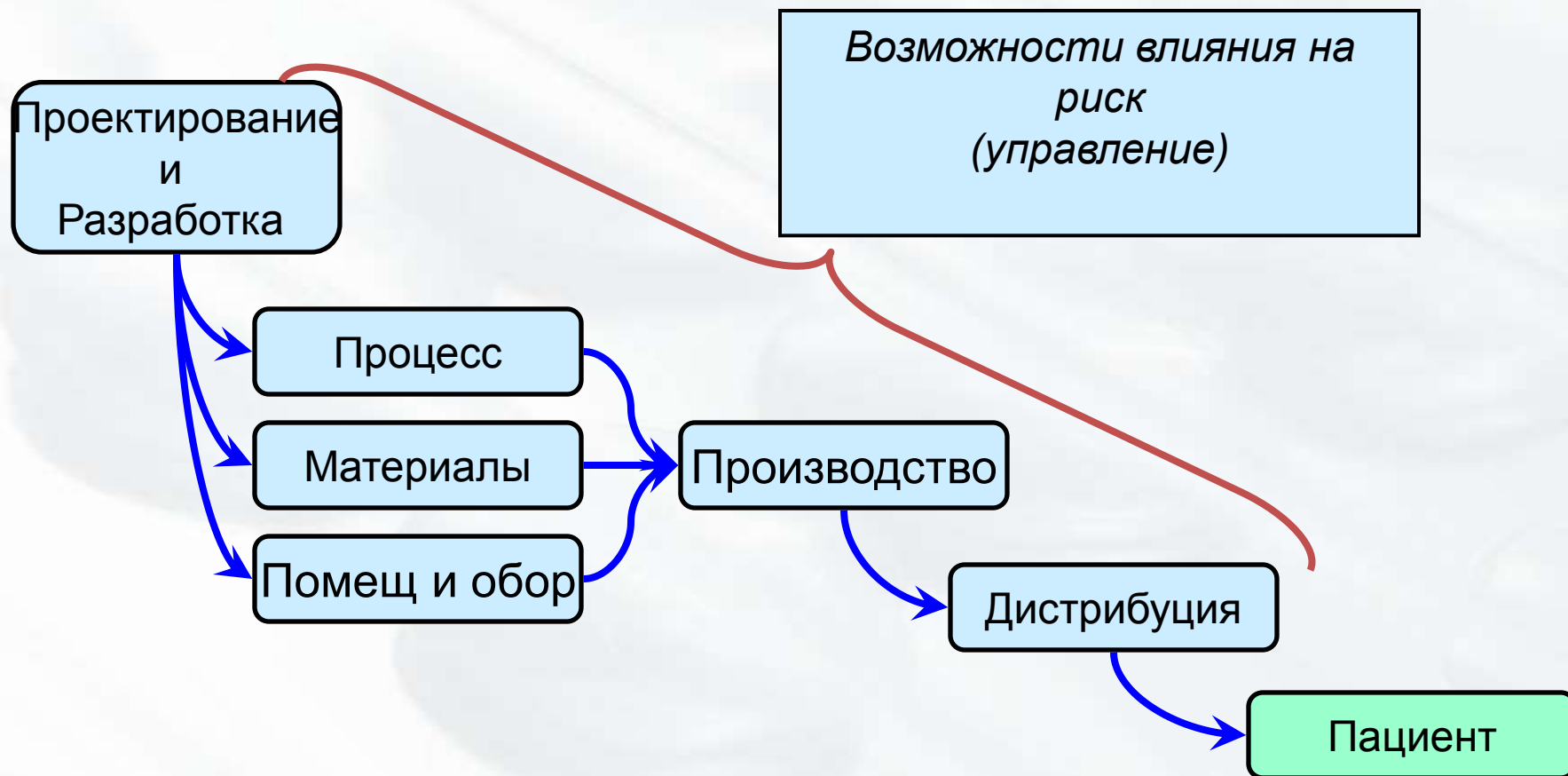
Риск сопутствует всем процессам, выполняемым на предприятии, вне зависимости от того, являются ли они активными или пассивными. Здесь открывается третья сторона риска – его принадлежность какой-либо деятельности. Иначе говоря, если предприятие планирует производство какого-либо лекарственного средства – существует риск для потребителя

Риск для качества ЛС

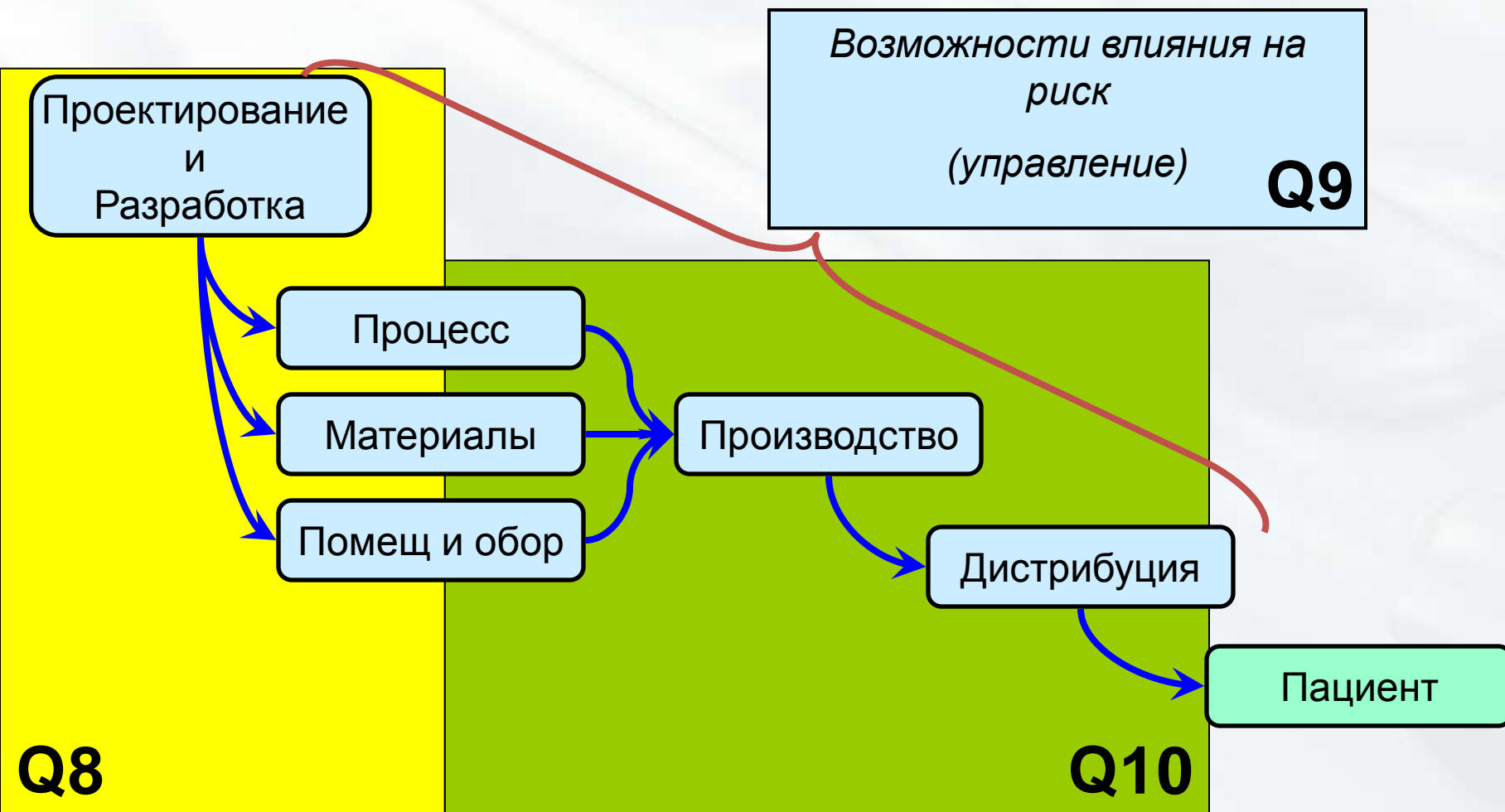
Риск для качества ЛС = риск для человека



Деятельность предприятия и риск для пациента



Деятельность предприятия и риск для пациента



Жизненный цикл ЛС



Задачи применения анализа рисков при проектировании фармацевтических производств

Пример

- *Гигиенические аспекты в производстве (концепция зон и потоков материалов и персонала)*
- *Выделение и совмещение технических средств*
- *Выбор опций для оборудования и контрольных устройств*
- *Определение качества чистых сред и дизайна систем обеспечения*
- *Выбор способа очистки оборудования (CIP/WIP/COP)*
- *Необходимость и объем квалификации помещений, оборудования, систем обеспечения производства*
- *Выбор объема мониторинга окружающей среды*
- *Определение критичности СИТ и периодичности калибровки*
- *Определение периодов и объема профилактического технического обслуживания (особенно оборудования, критичного для качества)*
- *Уровень компьютеризации, определение критичных электронных данных и записей*
- *Меры против вредителей*

Наиболее опасные группы продуктов

Наиболее небезопасные факторы и критичные виды продукции

- Сенсibiliзирующие вещества
- Биологические препараты
- Препараты с живыми микроорганизмами
- Гормоны
- Цитостатики
- Сильнодействующие и ядовитые вещества
- Средства, которые применяются в больших дозах
- Средства, которые применяются длительное время
- Антибиотики

Пример

ПЕРЕСМОТР GMP EU

Важнейшим изменением подхода в GMP ЕС к выбору степени разделения мощностей является учет токсикологических характеристик лекарственных средств, планируемых к совместному производству.

См. проект разделов 3 и 5 GMP EU

Выделение и совмещение технических средств

3.6 Перекрестного загрязнения следует избегать для всех продуктов с помощью соответствующей конструкции и эксплуатации производственных мощностей. **Меры по предотвращению перекрестного загрязнения должны быть соизмеримы с рисками. Принципы управления рисками по качеству должны быть использованы для оценки и контроля рисков. Оценка риска должна включать наряду с другими параметрами токсикологическую оценку производимых продуктов.**

Выделенные средства требуются для производства, когда лекарственное средство представляет риск:

- a) который не может быть адекватно управляться организационными и / или техническими мероприятиями или
- b) Научные данные не поддерживают пороговых значений (например, аллергический потенциал от высокой сенсибилизации материала, такие как бета-лактамы) или
- c) Пороговые значения, полученные из токсикологической оценки находятся ниже уровня обнаружения

См. проект раздела 3 GMP EU

Выделение и совмещение технических средств

Пример

Оценка необходимых помещений для производства определенных лекарств с использованием подхода, основанного на риске

Варианты выделения помещений

- Отдельное предприятие, отдельный корпус
- Физически отделенное или выделенное помещение
- Отдельная зона, которая может состоять из одной или более комнат в пределах мульти-продуктового производства со своей собственной воздухоподготовкой и шлюзами.
- Одна или более комнат (устройств) в пределах а мульти-продуктового производства или выделенная зона для определенного продукта, соотв. образом обозначена

Оценка необходимого оборудования для производства определенных лекарств с использованием подхода, основанного на риске

Варианты выделения оборудования

- Оборудование, которое выделено для определенного продукта или ряда, соотв. образом обозначено
- Полностью закрытая система (герметичный изолятор), который специально спроектирован для работы с определенными продуктами, соотв. образом обозначен
- Съёмная часть оборудования (напр., сито, фильтр, и др.), которая выделена для определенного продукта или ряда, соотв. образом обозначена

Выделение и совмещение технических средств

Пример

Управление рисками: Возможно несколько технических решений:

- Кампании продуктов в мульти-продуктовом производстве с детальной очисткой между кампаниями
- Выделенное технологическое оборудование
- Герметичная обработка в мульти-продуктовой зоне
- Закрытые процессы (закрытые системы)
- Выделенное устройство (шлюз, выделенная система HVAC)
- Выделенная зона
- Выделенное здание

Некоторые категории риска - ЛС

Пример

- *Несоответствие спецификации*
- *Загрязнение веществами, которые не включены в спецификацию и не контролируются (остатки других АФИ, моющие средства и пр.)*
- *Перепутывание/подмена*
- *Ошибки маркировки/упаковки*
- *Повторное загрязнение*
- *Ухудшение качества под воздействием повышенной температуры/влаги*

Опасность для качества ЛС

Опасность – потенциальный источник нарушения требований, предъявляемых к лекарственному средству и приводящий к угрозе здоровью его потребителя

Опасность для качества ЛС

*Риск тесно связан с **вероятностью** и **неопределенностью**. Чтобы наиболее точно раскрыть категорию понятия «риск», необходимо определить такие понятия, как «вероятность» и «неопределенность», поскольку именно эти два явления лежат в основе рисков.*

Когда необходим анализ рисков для качества?

Если правила GMP не содержат однозначных требований и нет четкого представления о «типовом» уровне технических и организационных решений для защиты продукта (серая зона требований)

Примеры требований - помещения и оборудование

Пример

ОДОЗНАЧНОЕ *«Точки подключения к канализационным стокам должны быть оборудованы устройствами для предотвращения обратного потока».*

«Выделенные средства требуются для производства бета-лактамов (научные данные не поддерживают пороговых значений, аллергический потенциал от высокой сенсibilизации)»

ОБОБЩЕННОЕ/РАЗМЫТОЕ/ТРЕБУЮЩЕЕ ИНТЕРПРЕТАЦИИ

«Выделенные средства требуются для производства, когда лекарственное средство представляет риск, который не может быть адекватно управляться организационными и / или техническими мероприятиями»

Типовые проблемные вопросы производителей, требующие анализа рисков

Пример

- **Возможность совмещения производства ЛС**
- **Степень защиты (класса чистоты) при производстве нестерильных ЛС**
- **Спецификации чистых сред**
- **Качество воды для стирки одежды**

Субъективная вероятность

В начале проекта объем статистических данных о частоте появления события может быть весьма мал либо данные вообще отсутствуют, то в этих случаях используется второй путь измерения вероятностей событий, основанный на субъективных измерениях лица, принимающего решение. В связи с этим измеряемые таким путем вероятности называют субъективными вероятностями события.

Субъективная вероятность

Зависимость от объема исходной информации, с одной стороны, и от субъекта (проектировщика или любого участника рабочей группы проекта), с другой, приводит к тому, что к вероятностной ситуации добавляется неопределенность.

Неопределенность предполагает наличие факторов, при которых результаты действий не являются детерминированными, а степень возможного влияния этих факторов на результаты неизвестна; например, это неполнота или неточность информации.

Неопределенность

Природа неопределенности может быть классифицирована достаточно широко. Так, например, в зависимости от информации, которой располагает проектировщик при принятии решений, и формы этой информации, неопределенность может быть классифицирована следующим образом:

- *неизвестность (незнание);*
- *физическая неопределенность;*
- *недостоверность (неполнота, недостаточность, неадекватность, расплывчатость),*
- *неоднозначность*

Неопределенность

Человеческая неопределенность:

- *невозможность точного предсказания поведения людей в процессе выполнения возложенной на них работы*

Техническая неопределенность

- *связана с надежностью оборудования, уровнем автоматизации, объемом производства ...*

Человеческая неопределенность

Можем ли мы спроектировать производство, защищенное от человеческих ошибок?

Можем ли мы разработать такие, процедуры, которые 100% будут понятны работнику любого уровня интеллекта?

Большинство испорченных серий относится к ошибкам человека

Асептические операции и риск от человека

Пример

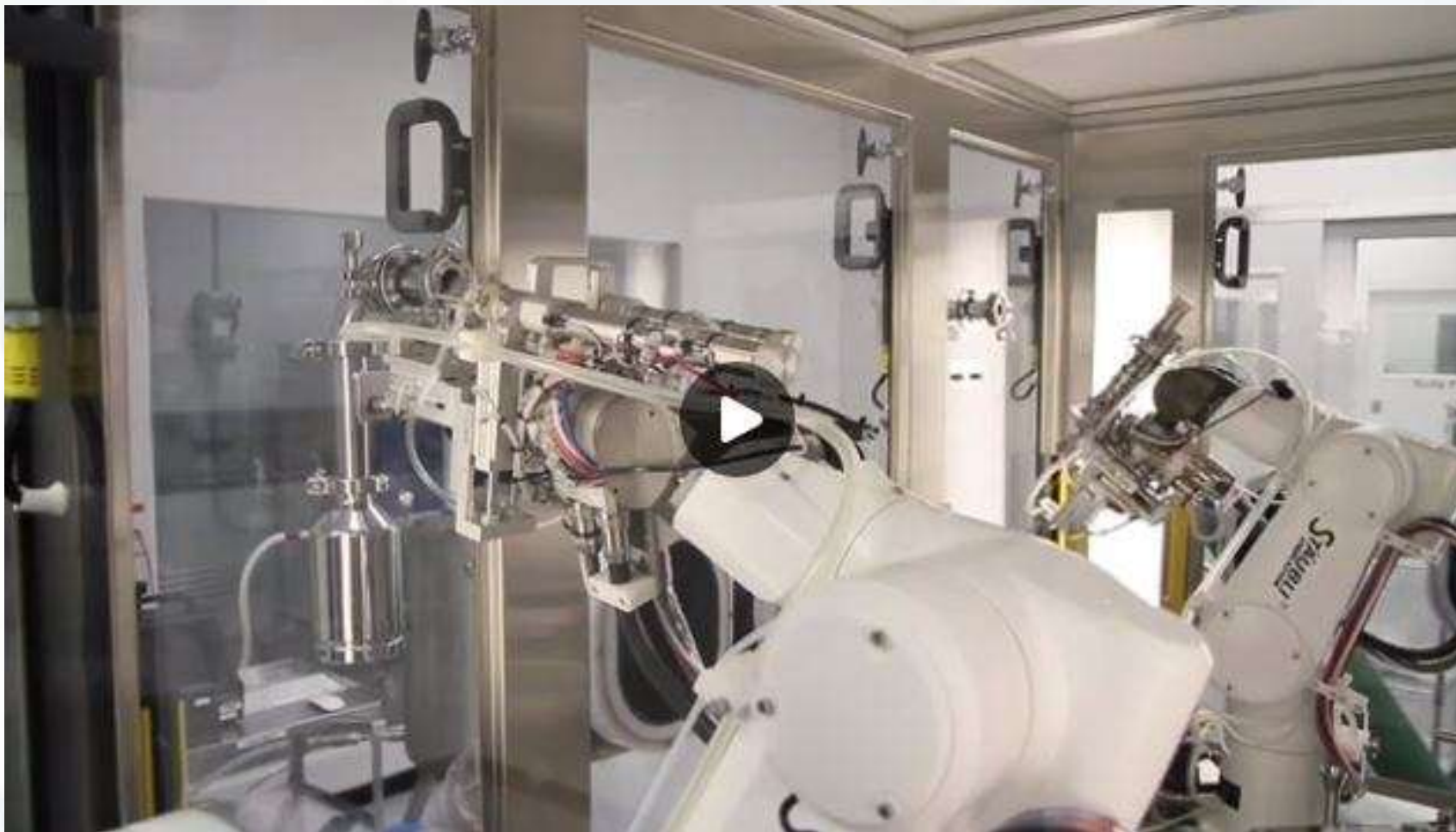


Фото AseptiCell

Асептические операции и риск от человека

Пример



Фото AseptiCell

Неопределенность и риск

Нехватка или несоотв. знания по фармации, о процессе

Опасность
может
причинить вред

неопределенность

Опасность
может не
причинить вред

вероятность и
серьезность

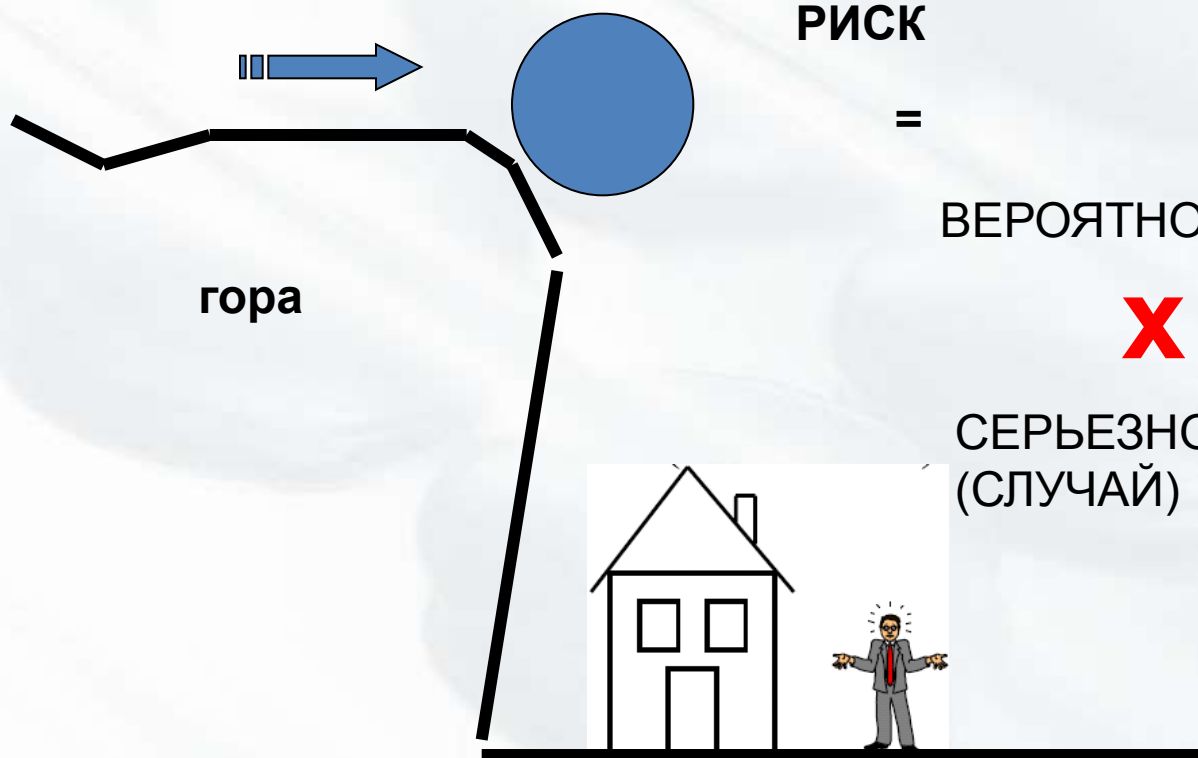
*Прослеживается
тесная связь
риска, вероятности
и неопределенности*

Опасность
менее вероятно может
причинить вред

Опасность и вред



Что такое риск?



СЦЕНАРИЙ

СЦЕНАРИЙ - описание комбинаций и последовательности времени действий, которые могут причинить ситуацию нежелательного случая

КАК ПРОЕКТИРОВЩИКУ ПРЕДПОЛОЖИТЬ СЦЕНАРИИ ВОЗМОЖНЫХ СЛУЧАЕВ?

- *Исторические данные по аналогичному проекту*
- *Метод «ЧТО ЕСЛИ?»*
- *Изучение надежности, изучение возможности отказа техники, анализ опасностей (известные инструменты) – см следующий слайд*

Применение стандартных методов

Инструменты (1):

- **Risk Ranking and Filtering** – ранжирование и фильтрация риска
- **FMEA (Failure Mode Effect Analysis)** – анализ характера и последствий отказов
- **FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)** – анализ характера и последствий отказов и анализ критичности
- **FTA (Fault Tree Analysis)** – анализ дерева ошибок

Применение стандартных методов

Инструменты (2):

- **НАССР (Hazard Analysis and Critical Control Points)** – анализ опасностей и критические контрольные точки
- **HAZOP (Hazard Operability Analysis)** – анализ опасностей в работоспособности
- **РНА (Preliminary Hazard Analysis)** – предварительный анализ опасностей

6 слуг Киплинга – помощники в идентификации риска

Всего шесть вопросов;
их имена:

- **Что?**
- **Где?**
- **Когда?**
Как?
- **Почему?**
- **и Кто?**

Идентификация и оценка риска (рабочей группой)

- *Что на этой стадии/операции может пойти не так (нестандартно)?*
- *Каким образом это произойдет?*
- *Какой потенциальный вред (в привязке к качеству продукта)?*
- *Какие мероприятия по воздействию на риск можно предусмотреть (технические и организационные)?*
- *Какие похожие проблемы были в предыдущих проектах?*
- *Каким образом проблема будет обработана, если все-таки случай произойдет?*
- *Как можно избежать повторного появления проблемы?*
- *Какие потери качества ожидаются?*

Воздействие на риск - проектирование

**Страхование риска (избежать/предотвратить).
Некоторые рискованные ситуации можно
исключить. Например:**

- дублирующий источник электроэнергии
- дублирующий двигатель и вентилятор кондиционера воздухоподготовки
- автоматические средства отбраковки дефектных изделий
- работа параллельно двух операторов во избежание ошибок

Воздействие на риск - проектирование

Уменьшение риска. Если риск не может быть исключен, можно постараться уменьшить вероятность его появления на практике (оперируя причинами). Например:

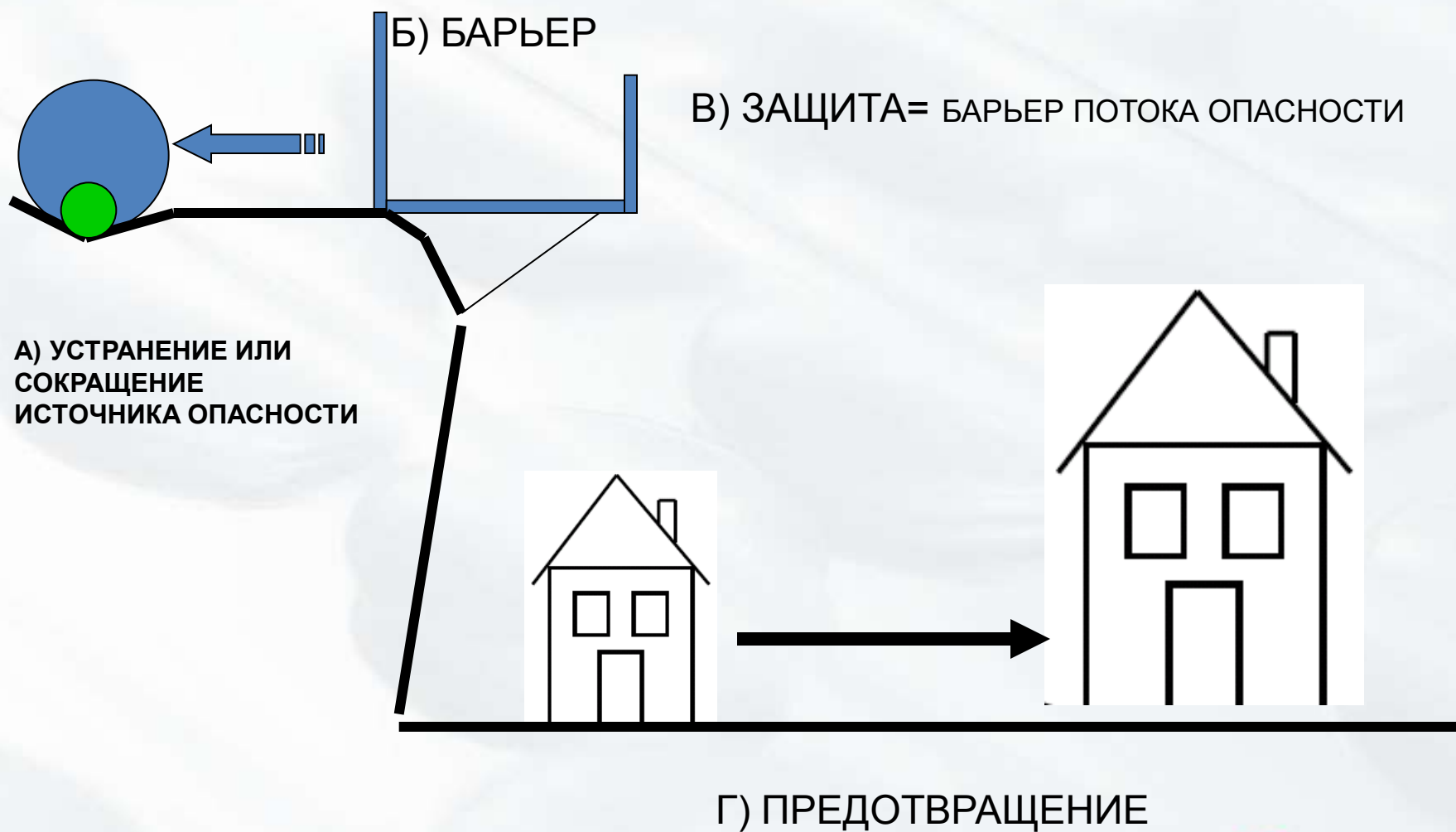
- источник электроэнергии с запасом мощности
- улучшение качества исходного сырья, печатных материалов, чистых сред
- точная настройка оборудования, контроль износа
- эффективное техническое обслуживание оборудования
- разработка состава таблетированной формы, который менее чувствителен к разбросу давления прессования

Воздействие на риск - проектирование

Увеличение вероятности выявления. Если риск не может быть исключен, можно постараться увеличить вероятность его выявления. Например:

- автоматические средства отбраковки дефектных изделий
- улучшение контроля в процессе производства
- увеличение репрезентативности выборки для целей контроля качества
- контроль на линии 100% изделий

Воздействие на риск (пример)



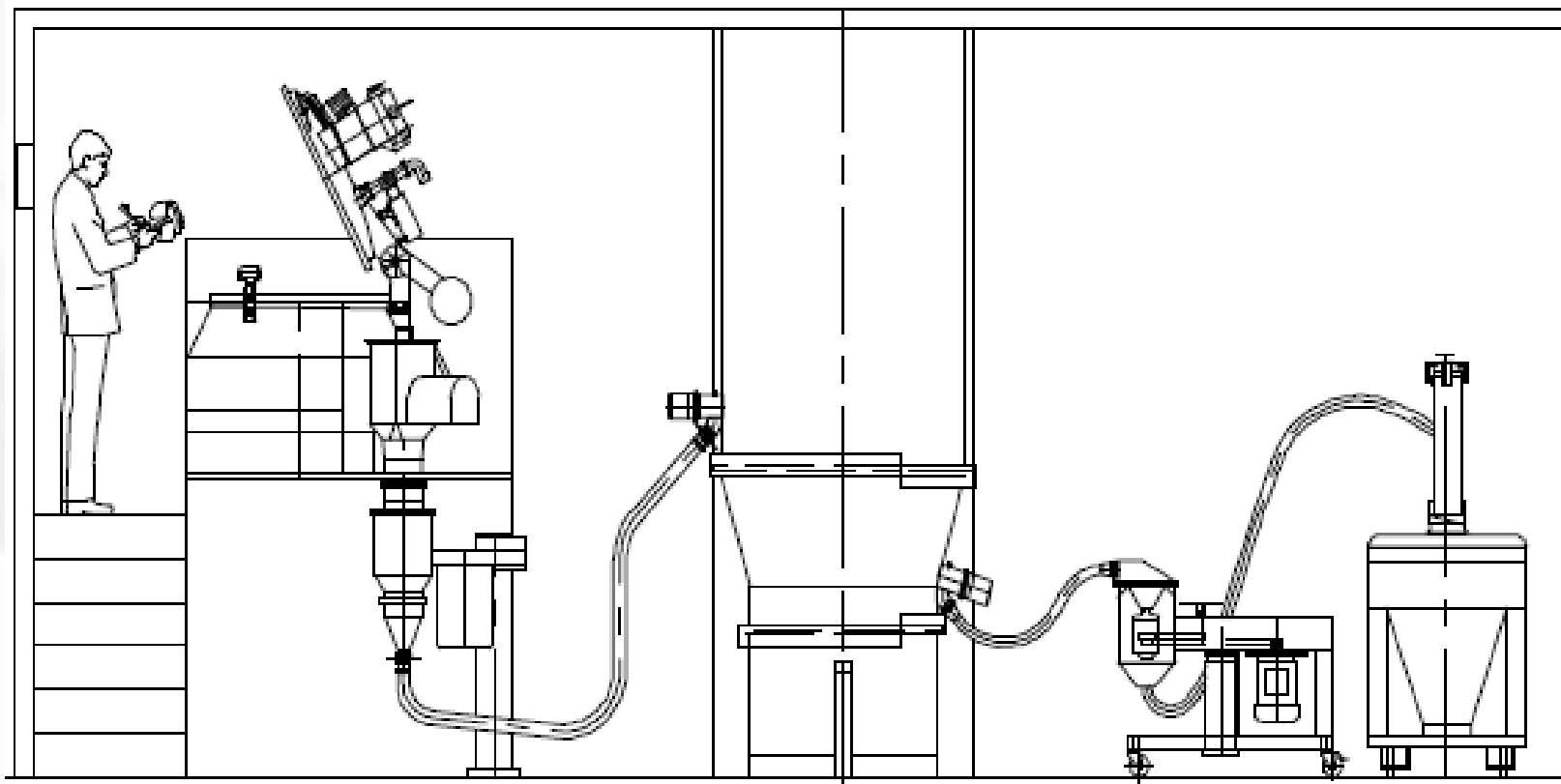
Воздействие на риск

Примеры «Защита, барьер»:

- *изоляторы*
- *ламинарные шкафы*
- *закрытое оборудование*
- *потоки персонала/материалов*

Закрытое оборудование и трансфер

Пример



Воздействие на риск

Примеры

«Предотвращение/предупреждающие действия»:

- *квалификация оборудования и систем*
- *валидация процессов/очистки*
- *организационные мероприятия*
- *обучение персонала*
- *профилактические медосмотры персонала*

Требования GMP к управлению рисками для качества для предприятий в России

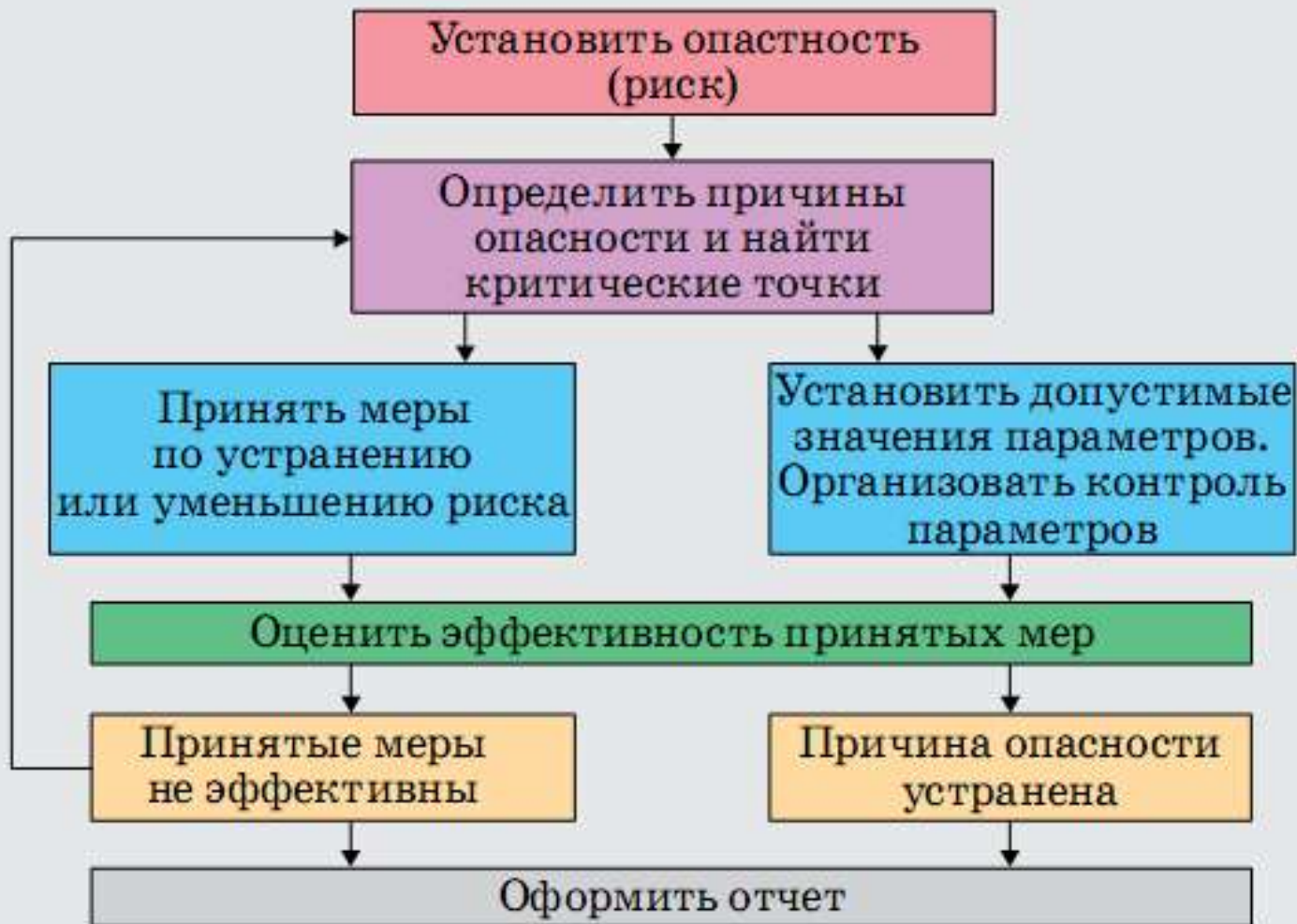
- В действующую редакцию правил GMP ЕС введено приложение 20, являющееся текстом руководства ICH Q9 "Анализ рисков для качества" (Quality Risk Management). Приложение 20 в текст стандарта ГОСТ Р 52249-2009 не включено.
- Проект «Правил GMP» содержит в полной мере все положения ICH Q9

Требования GMP к управлению рисками для качества для предприятий в России

стандарт ГОСТ Р 52249-2009 ориентирован на применение только рекомендаций ВОЗ по анализу рисков, которые в свою очередь основаны на применении принципов системы HACCP (отказ от применения ИСН Q9 и соответствующих правил GMP EU).

См. ГОСТ Р 52537-2006, раздел 11 Анализ рисков в критических точках

Общая схема работы по анализу рисков



Опасные факторы

Пример

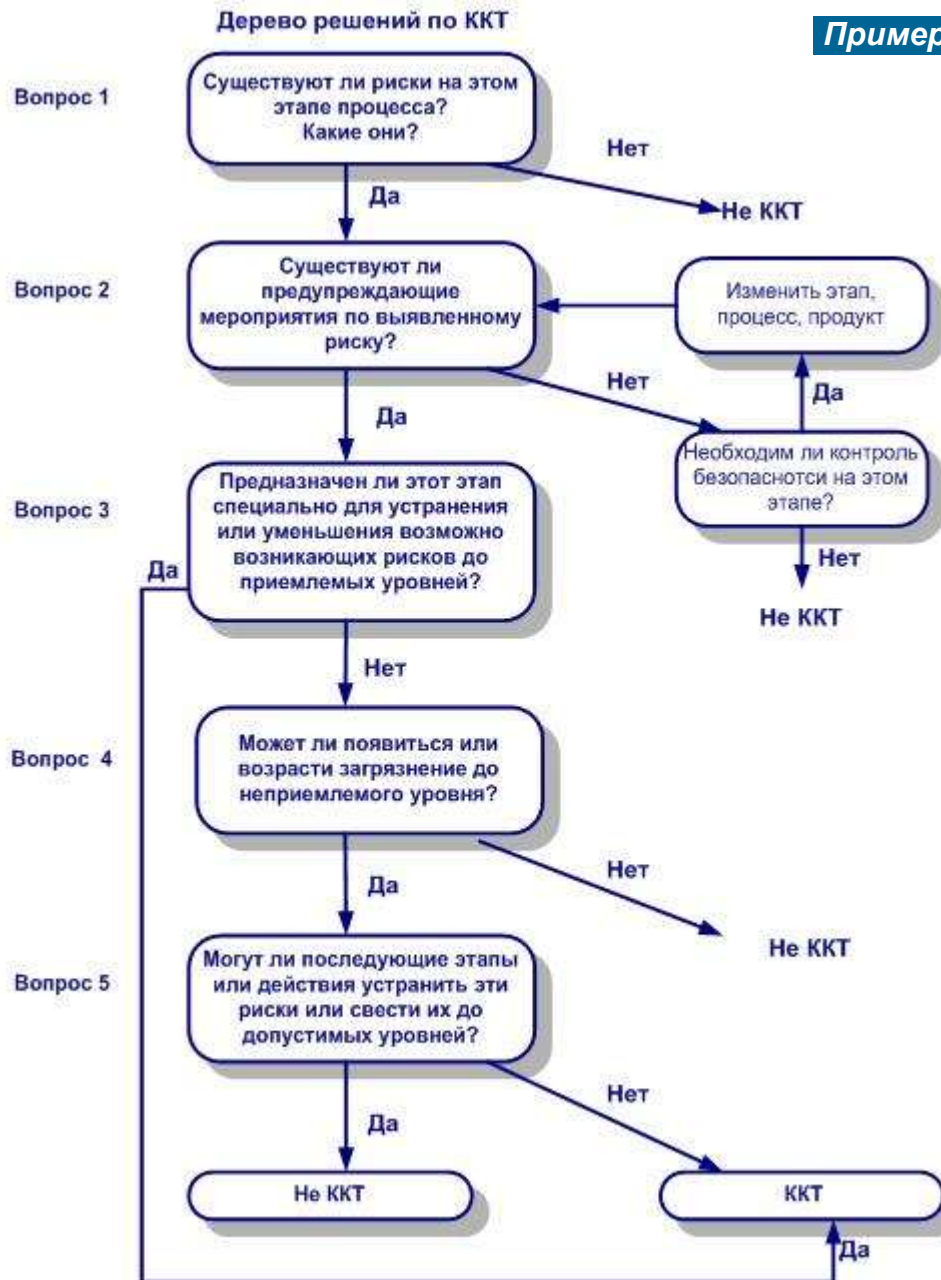
Биологические - Б	Химические - Х	Физические - Ф
Микроорганизмы Грибы Вирусы (характерные для данного сырья, продукта)	Остатки сырья Нефтепродукты (смазочные материалы) Моющие средства Дезинфектанты Тяжелые металлы	Частицы стекла Частицы металла Частицы фильтра Частицы уплотнения

НАССР

Этап процесса (стадия или операция):

Фильтрация раствора

Цель: удаление микробов (биологический фактор), удаление механических частиц (физический фактор)



Зрелость применения Системы управления рисками (QRM)

Уровень зрелости	Процессы QRm	Достижения?	Поведение	Навыки и знания
Скептический	Нет документированных процессов	Происшествия могут произойти	Культура - боязнь быть виновным	Бессознательность Некомпетентность
Ознакомительный	Специально по назначению или отдельный процесс	Приостановленная вера	Пост-фактум, «тушение пожара»	Сознательность Некомпетентность
Понимаем и применяем	Подход «заполнение пустых клеток»	Пассивное применение	Соответствие	Сознательность Компетентность
Встраиваем, интегрируем	Управление рисками встроено как часть деятельности	Активное вовлечение	Решения, которые основаны на риске	Бессознательность Компетентность
Надежно управляем рисками	Постоянный пересмотр и улучшение	Чемпион	Инновации и надлежащее управление рисками	Эксперт

Зрелость применения QRM можно сравнить с водителем автомобиля

Необходимость квалификации

Оборудование/система прямого влияния

Оказывает прямое влияние на качество продукции. Проектирование и приемка такого оборудования осуществляется согласно Good Engineering Practice и, кроме того, оборудование подлежит квалификации для соответствия GMP.

Необходимость квалификации

Оборудование/система косвенного влияния.

Не оказывает прямого влияния на качество продукции, но, как правило, поддерживают оборудование/системы прямого влияния. Проектирование и приемка такого оборудования осуществляется согласно Good Engineering Practice. Однако, необходимость квалификации оценивается степенью влияния на системы прямого влияния и на выпускаемые продукты.

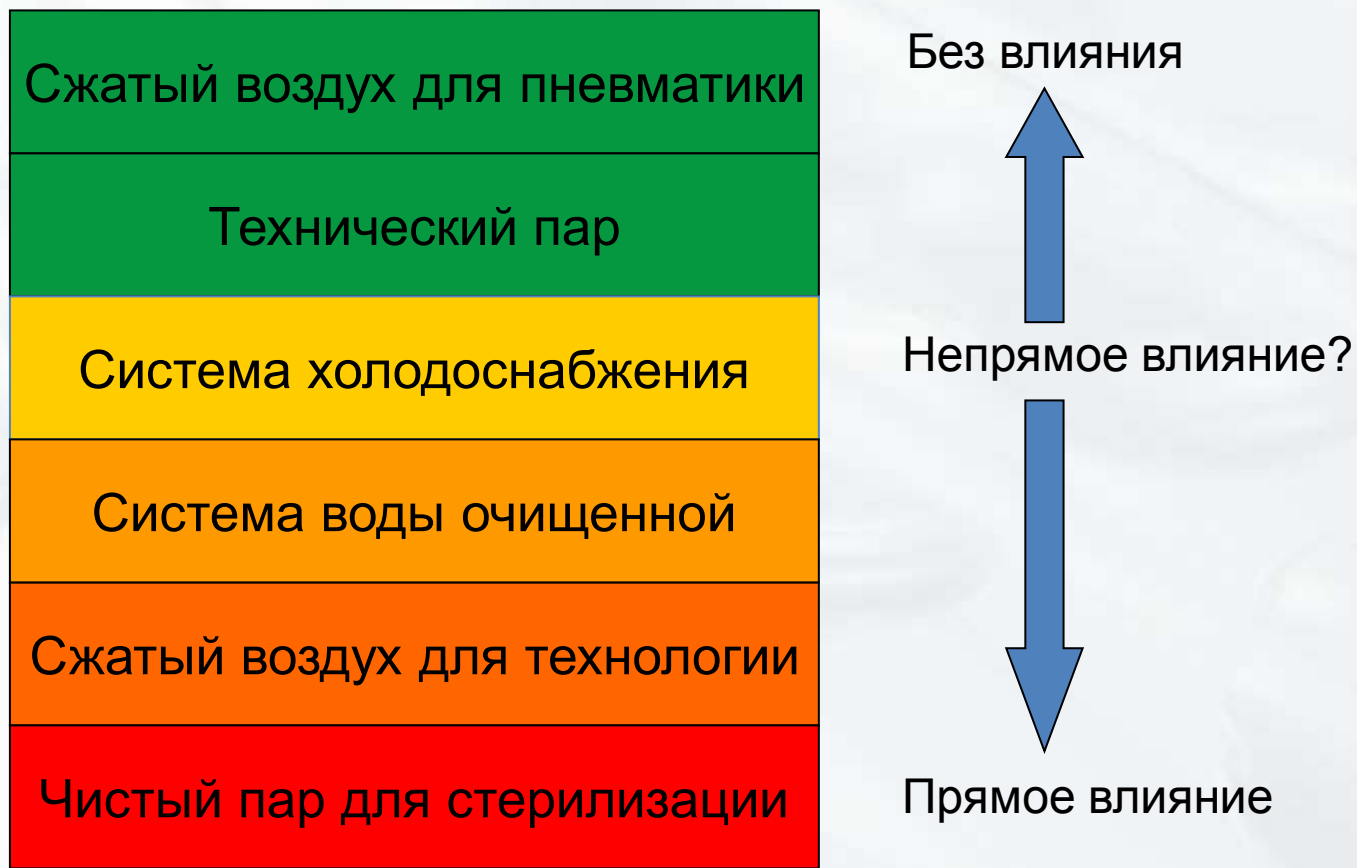
Необходимость квалификации

Оборудование/система без влияния.

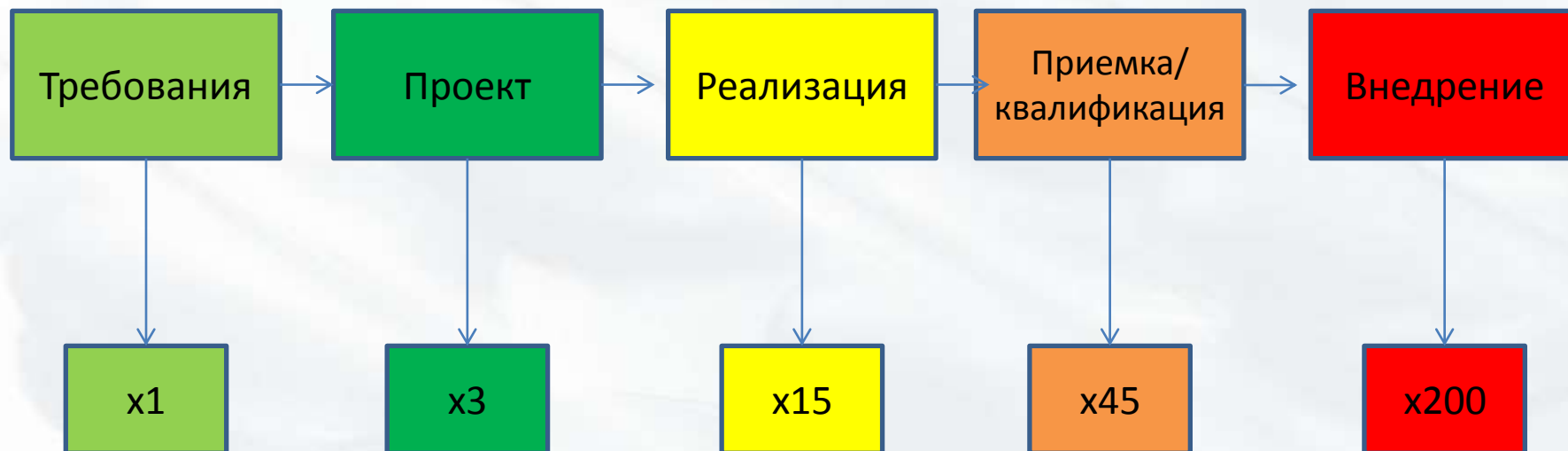
Не оказывает ни прямое ни косвенное влияние на качество продукции. Проектирование и приемка такого оборудования осуществляется только согласно Good Engineering Practice (на практике не всегда).

Оценка влияния - квалификация

Вопрос № 1: что квалифицировать/валидировать? Оцените риски для качества лекарственного средства!



Стоимость коррекции дефекта (условно)

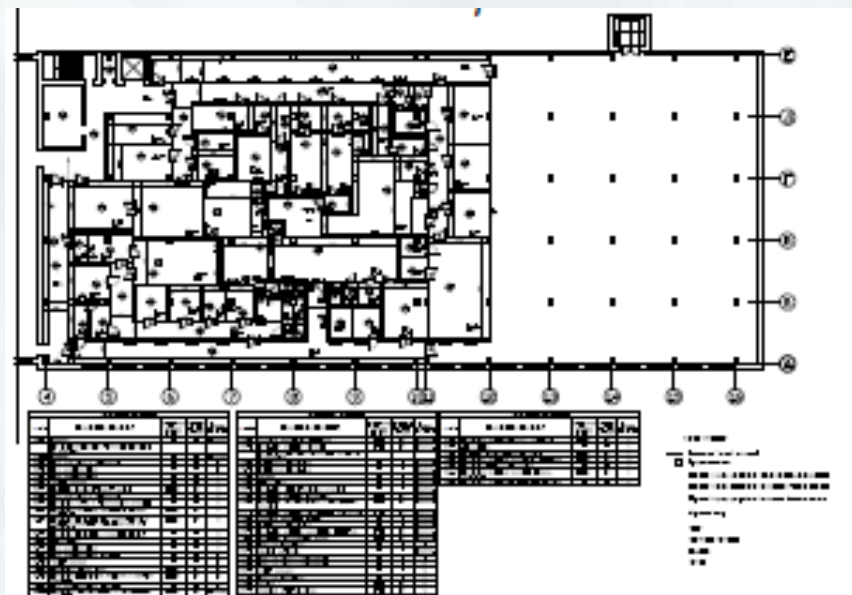


«Мы ответственны за то, что мы делаем,
но и за то, что мы не делаем»

Вольтер
1694 - 1778

Экспертиза проектной документации (DQ)

Для снижения рисков для качества лекарственных средств и рисков регуляторного несоответствия проект строительства или реконструкции фармацевтического производства может быть предоставлен экспертам для получения независимой объективной оценки его соответствия требованиям GMP.



Заключение

Проектная организация совместно с рабочей группой проекта со стороны производителя ЛС должна учитывать потенциальные риски, которые относятся к материалам, технологическому процессу, помещениям и оборудованию, упаковке, санитизации и гигиене, персоналу, перепутыванию и возможному загрязнению ЛС (микробному, химическому, частицами) и др.

Библиография

1. **Q9 «Quality risk management», International Conference of Harmonization, 2005**
2. **Good manufacturing practices for pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 902, 2002**
3. **WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals**
4. **Модули обучения Q9 «Quality risk management», International Conference of Harmonization**
5. **ISPE Baseline – Pharmaceutical Engineering Guide, Vol.5 Commissioning and Qualification, 2001**
6. **ГОСТ Р 52537-2006 Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования**



Спасибо за внимание!

Петр Шотурма
shoturma@favea.org