

UNIVERZITET SINGIDUNUM
BEOGRAD
DEPARTMAN ZA POSLEDIPLOMSKE STUDIJE

*VALIDACIJA PROCESA ČIŠĆENJA U PROIZVODNJI DIJETETSKIH
SUPLEMENATA KAO FARMACEUTSKO DOZIRANIH PREPARATA*

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor

Prof. dr Dragan Cvetković

Kandidat

Mr farm.spec. Davor J. Korčok

Broj indeksa: 465036/2013.

Beograd, 2018

Mentor:

Prof.dr Dragan Cvetković, Univerzitet Singidunum u Beogradu

Članovi komisije:

Doc. dr Goran Avlijaš, Univerzitet Singidunum u Beogradu

Prof.dr Predrag Popović, Institut za nuklearne nauke "Vinča" u Beogradu

Svom mentoru, prof. dr Draganu Cvetkoviću, izražavam duboko poštovanje i dugujem veliku zahvalnost za podršku tokom izrade ovog doktorskog rada, na prenesenom znanju u oblasti nauke.

Prof. dr Milenku Heleti se zahvaljujem za nesebično zalaganje i podršku koju mi je pružio, za poverenje i poštovanje.

Veliku zahvalnost dugujem kolegama Mr sci. Nadi Tršić-Milanović, Mr farm. Bogdanu Mitiću i Mr farm.spec. Oliveri Čolić koji su mi dali bezrezervnu podršku u svakom smislu te reči, kako profesionalnu tako i prijateljsku.

Zahvaljujem se svojoj sestri Sandri i zetu Željku na rečima podrške i na tome što su verovali u mene.

Zahvaljujem se svom deki Živadinu koji je od uvek verovao u mene i što je za svaki moj položen ispit plakao od sreće.

Zahvaljujem se svojim roditeljima, posebno svojoj majci Neveni koja mi je svih ovih godina, od upisa osnovnih studija i sve do danas davala bezrezervnu podršku da mogu da uspem, koja mi je svojim savetima i svojom energijom davala snagu da idem samo napred i da postavljeni cilj ostvarim. Zahvaljujući njenoj stalnoj podršci i njenoj velikoj želji da uspem ja sam to i učinio.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj supruzi Marini na svakodnevnoj nesebičnoj podršci, na velikom strpljenju, na duhovnoj i moralnoj podršci, na pozitivnom stavu i stalnoj inspiraciji da stvari posmatram vedrije. Hvala joj na tome što je verovala u mene i što je bila uz mene svakog trenutka i što mi je davala neprocenjivu podršku u najtežim trenucima. Hvala joj na hrabrosti da mi pruži toliko veliku podršku, na teretu koji je podnela tokom mojih doktorskih studija i tokom izrade ove doktorske disertacije.

I na kraju svoju doktorsku disertaciju posvećujem svojim najvećim ljubavima, svojoj ženi Marini i svojim sinovima Viktoru i Vukmanu.

SADRŽAJ:

1.0.	UVOD	1
1.1.	PREDMET ISTRAŽIVANJA	2
1.2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	2
1.3.	OPŠTA I POSEBNA HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	2
1.4.	POJEDINAČNE HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	2
1.5.	METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	3
2.0.	REGULATORNI ZAHTEVI	3
2.1.	EVROPSKA REGULATIVA- SMERNICE DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE	3
2.2.	FDA REGULATIVA: CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS- cGMP	5
2.3.	EMA (EMEA): CONCEPT PAPER	6
2.4.	ISPE: WHITE PAPER- BELA KNJIGA	7
2.5.	IZJAVA O STATUSU REVIZIJE POGHLAVLJA 5 GMP VODIČA ZA „NAMENSKE POGONE“	8
2.6.	IZJAVA EMA O STATUSU IZMENE POGHLAVLJA 3 I 5 GMP SMERNICA: „NAMENSKI POGONI“	9
3.0.	ANALIZA RIZIKA U PROIZVODNJI FARMACEUTSKIH PROIZVODA: UPRAVLJANJE RIZIKOM OD UNAKRSNE KONTAMINACIJE	9
4.0.	KONCEPT I REGULATORNI PRISTUP UPRAVLJANJU RIZIKOM OD UNAKRSNE KONTAMINACIJE	12
4.1.	UPRAVLJANJE RIZIKOM- OPŠTI PREGLED PRISTUPA	13
4.2.	PRIHVATLJIV RIZIK	14
4.3.	USPOSTAVLJANJE RAVNOTEŽE IZMEĐU ZAHTEVA DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE I INDUSTRIJSKE HIGIJENE	15
5.0.	ZAHTEVI SISTEMA KVALITETA	16
5.1.	UPOTREBA LOGIČKOG DIJAGRAMA ZA PROCENU RIZIKA	17
5.1.1.	Razmatranje GMP/ regulatornih faktora	19
5.1.2.	Razmatranje faktora koji se tiču bezbednost na radu i industrijske higijene	22
6.0.	PROCENA RIZIKA	24
7.0.	IDENTIFIKACIJA RIZIKA	25
7.1.	DEFINICIJA OPASNOSTI	25
7.2.	OPASNOST I ODREĐIVANJE PRIORITETA U PROCENI RIZIKA	25
8.0.	ANALIZA RIZIKA	26
8.1.	HOLISTIČKI PRISTUP ANALIZI RIZIKA	27
8.2.	KVALITATIVNA I KVANTITATIVNA ANALIZA RIZIKA	27
8.3.	PUTEVI UNAKRSNE KONTAMINACIJE	29
8.3.1.	Mešanje	29
8.3.2.	Retencija, zaostatak rezidua	30
8.3.3.	Mehanički transfer	31
8.3.4.	Transfer vazduhom	31
8.4.	VEROVATNOĆA POJAVE RIZIKA	33
8.4.1.	Procesne aktivnosti	33

8.4.2.	Neprocesne aktivnosti.....	35
8.4.3.	Dizajn pogona i opreme.....	36
8.5.	RIZIK OD IZLAGANJA U ZONAMA PROCESA KOJE NISU U DIREKTNOM KONTAKTU SA PROIZVODOM.....	37
8.6.	DETEKCIJA OPASNOSTI.....	39
8.6.1.	Razvoj kontrolnih mera	39
9.0.	OCENA RIZIKA.....	40
9.1.	KAPABILNOST PERFORMANSI PROCESA ČIŠĆENJA.....	40
9.2.	PROCEDURE ČIŠĆENJA ZA NOVE PROIZVODE.....	40
9.3.	REZIDUE NA POVRŠINAMA KOJE NISU U DIREKTNOM KONTAKTU SA PROIZVODOM.....	41
9.3.1.	Rizik od mehaničkog transfera vazduhom	41
10.0.	KONTROLA RIZIKA.....	42
10.1.	HOLISTIČKI URAVNOTEŽEN PRISTUP UPRAVLJANJU RIZIKOM.....	42
11.0.	SMANJENJE RIZIKA.....	43
11.1.	REDOsled PRIORITETA ZA SMANJENJE RIZIKA.....	43
11.1.1.	Eliminacija	44
11.1.2.	Supstitucija.....	44
11.1.3.	Redukcija.....	44
11.1.4.	Kontrola dokumentacije i procedura	44
11.1.5.	Zaštitna oprema	45
11.2.	SMANJENJE RIZIKA: PUTEVI IZLAGANJA.....	45
11.2.1.	Mešanje.....	45
11.2.2.	Retencija, zaostatak rezidua	45
11.2.3.	Mehanički transfer.....	46
11.2.4.	Transfer vazduhom.....	47
11.3.	ULOGA ISTRAŽIVANJA I RAZVOJA U FARMACIJI ZA SMANJENJE RIZIKA.....	47
12.0.	PRIHVATANJE RIZIKA.....	48
13.0.	METODE ZA UPRAVLJANJE RIZIKOM.....	49
13.1.	RANGIRANJE RIZIKA ILI MATRICA RIZIKA.....	49
13.2.	ANALIZA EFEKATA I KRITIČNOSTI U SLUČAJU NEIZVRŠENJA (FAILURE MODE, EFFECTS, AND CRITICALITY ANALYSIS- FMECA).....	51
13.2.1.	Ocena ozbiljnosti, verovatnoće i prihvatljivosti	52
14.0.	PREGLED RIZIKA.....	54
15.0.	KOMUNIKACIJA RIZIKA.....	54
16.0	VALIDACIJA PROCESA ČIŠĆENJA.....	54
17.0	OPŠTE METODE ČIŠĆENJA I KONCEPTI.....	55
17.1	DOKUMENTACIJA VALIDACIJE ČIŠĆENJA.....	56
17.2	OPTIMIZACIJA PROCEDURE ČIŠĆENJA I MOGUĆNOSTI VALIDACIJE.....	62
17.3	USPOSTAVLJANJE HEMIJSKIH, MEHANIČKIH, TEMPERATURNIH I VREMENSKIH PARAMETARA.....	62
17.4	STRATEGIJA / PRISTUPI VALIDACIJI ČIŠĆENJA I ANALIZA RIZIKA.....	64

18.0 VALIDACIJA PROCESA ČIŠĆENJA	64
18.1 ELEMENTI VALIDACIJE PROCESA ČIŠĆENJA	65
18.2 VALIDACIJA ČIŠĆENJA OPREME TOKOM KAMPANJSKE PROIZVODNJE	66
19.0 VALIDACIJA PROCESA U POGONU ZA PROIZVODNJU ČVRSTIH FARMACEUTSKIH OBLIKA U ABELA PHARM D.O.O.	67
19.1 STRATEGIJA VALIDACIJE PROCESA ČIŠĆENJA	69
19.2 ODABIR NAJGOREG SLUČAJA (WORST CASE)	70
19.3 UZORKOVANJE	78
19.4 POREĐENJE EFIKASNOSTI I VREMENA STATUSA „ČISTO“ NAKON ČIŠĆENJA BEZ I SA SERTIFIKOVANIM SREDSTVIMA ZA ČIŠĆENJE	88
19.4.1 Rezultati analiza	90
19.5 ODREĐIVANJE MAKSIMALNOG VREMENA STATUSA „ČISTO“ I STATUSA „PRLJAVO“	96
19.6 REVALIDACIJA PROCESA ČIŠĆENJA	96
19.7 PROTOKOL VALIDACIJE ČIŠĆENJA	96
19.8 IZVEŠTAJ PROCESA VALIDACIJE ČIŠĆENJA	98
19.8.1 Predmet	98
19.8.2 Područje primene	99
19.8.3 Analiza sprovedene validacije procesa čišćenja	99
19.8.4 Kriterijumi prihvatljivosti	100
19.8.5 Maksimalno vreme statusa „čisto“ i statusa „prljavo“	101
19.8.6 Pregled rezultata	101
20.0 GRAFIČKI PRIKAZ REZULTATA	103
21.0 DOKAZ ODSUSTVA UNAKRSNE KONTAMINACIJE PROIZVODNJOM PROIZVODA POSLE VALIDACIJE ČIŠĆENJA POSLE PROIZVODNJE NAJGOREG SLUČAJA BULARDI PLUS KAPSULA	114
22.0 VERIFIKACIJA PROCESA VALIDACIJE ČIŠĆENJA	118
23.0 ZAKLJUČAK	121
24.0. LITERATURA	123

1.0. UVOD

Unakrsna kontaminacija u proizvodnji farmaceutskih proizvoda predstavlja jedan od najvećih rizika za pacijente, a mogućnosti da se ona dogodi u farmaceutskom pogonu su brojne i proizilaze kako iz tehničkih, tako i iz organizacionih nedostataka. Nedovoljno čišćenje proizvodne opreme, loše projektovan pogon i neodgovarajući HVAC sistem su mogući razlozi jednako kao i kontaminacija koja se prenosi preko osoblja ili materijala (na primer kontaminacija primarnog pakovnog materijala). Isto tako i dizajn proizvodnog procesa sam po sebi može biti uzrok unakrsne kontaminacije: na primer izloženost proizvoda spoljašnjoj sredini prilikom transfera na drugu proizvodnu opremu. Ovaj rizik se svakako uvećava ukoliko se isti proizvodni pogon i oprema koriste za proizvodnju većeg broja različitih proizvoda. U najvećem broju slučajeva, u cilju uštede i povećanja produktivnosti, proizvođači farmaceutskih proizvoda se odlučuju upravo za tzv. multi-product facilities- proizvodne pogone u kojima se na istoj opremi proizvode različiti proizvodi. Usled razvoja partnerstva i ugovorne proizvodnje iz istih, ekonomskih razloga, dodatno se može uvećati broj i raznolikost proizvoda u jednom proizvodnom pogonu.

Obaveza proizvođača farmaceutskih proizvoda je da različitim merama otkloni ili umanju rizike od unakrsne kontaminacije u toku svog proizvodnog procesa kao i šireg „životnog ciklusa“ proizvoda. Pored toga što je to neophodno iz razloga bezbednosti pacijenta, takođe je značajno i sa stanovišta imidža kompanije i rizika od potencijalnog finansijskog gubitka.

Iako se može imenovati i samo pojmom kontaminacija, ipak se pod pojmom unakrsna kontaminacija podrazumeva samo međusobna kontaminacija polaznog materijala, međuproizvoda ili gotovog proizvoda drugom supstancom ili proizvodom tokom proizvodnje. Dok se pojmom kontaminacija označava kontaminacija različitim nečistoćama, hemijske ili mikrobiološke prirode, polaznih materijala, međuproizvoda ili aktivnih komponenti tokom proizvodnje, uzorkovanja, pakovanja ili prepakivanja, skladištenja ili transporta. Predmet ovog rada je upravljanje rizikom od kontaminacije u užem smislu koja se označava pojmom unakrsne kontaminacije.

Obavezu sprečavanja i umanjenja rizika od unakrsne kontaminacije propisuju sva regulatorna tela u svojim propisima u proizvodnji lekova, ali još uvek nema jedinstvenog pristupa među njima i nema regulatornih zahteva u proizvodnji dijetetskih suplemenata kao farmaceutsko doziranih preparata, tako da će rezultati ove doktorske disertacije, koji se prvi put objavljuju u Srbiji, predstavljati dobru polaznu osnovu za buduća istraživanja i za produbljivanje ove teme, jer je jako važno da u proizvodnji dijetetskih suplemenata ne dođe do unakrsne kontaminacije što bi poremetilo stabilnost, efikasnost i bezbednost proizvoda.

U ovoj disertaciji urađeno je praktično istraživanje i dobijeni rezultati ovih istraživanja dokazuju da u farmaceutskoj proizvodnji dijetetskih suplemenata koja ima multifunkcionalnu proizvodnu liniju nije neophodan HVAC sistem (sistema grejanja, ventilacije i prečišćavanja vazduha) koji predstavlja ogromnu finansijsku investiciju proizvođača, a ono što je i najbitniji dokaz koju ova doktorska disertacija daje je da je moguće koristiti multifunkcionalnu proizvodnu liniju u proizvodnji dijetetskih suplemenata kao farmaceutsko doziranih oblika u čijem se portfoliju nalaze i probiotski preparati, a za koje se tvrdi da moraju da imaju poseban proizvodni pogon. Takođe u ovoj disertaciji su dobijeni rezultati kojima se dokazuje da uvođenjem sertifikovanih sredstava za pranje i dezinfekciju doprinosimo efikasnom pranju i izbegavamo aktivnosti pranja i dezinfekcije neposredno pre primene opreme i produžavamo vreme statusa opreme *čisto*. Vreme statusa *čisto* time je produženo je sa 1h na 12 h \pm 4 h.

1.1.PREDMET ISTRAŽIVANJA

Predmet istraživanja ovog rada je validacije čišćenja proizvodne linije za izradu čvrstih farmaceutskih oblika, koja daje detaljan opis koraka za sve faze validacije procesa čišćenja u sektoru proizvodnje Abela Pharm d.o.o.

1.2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je utvrđivanje efikasnosti predviđenih mera postupkom validacije procesa čišćenja bez HVAC sistema kao i definisanje vremena statusa „čisto“ opreme odnosno pouzdan i bezbedan rad na multifunkcionalnoj opremi, proces pri kojem ne dolazi do unakrsne kontaminacije jednog proizvoda ostacima (reziduama) drugog. Takođe cilj rada je i da se detaljno opišu principi za dokumentovanu potvrdu kvaliteta čišćenja, a u cilju ispunjenja GMP zahteva. Validacija je dokumentovana evidencija koja potvrđuje da će procedure, procesi ili aktivnosti konzistentno voditi do očekivanih rezultata.

1.3.OPŠTA I POSEBNA HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Opšta hipoteza od koje se krenulo u istraživanje u disertaciji je: „Štetne posledice koje nastaju unakrsnom kontaminacijom u farmaceutskoj proizvodnji probiotskih preparata se mogu smanjiti.“

Na osnovu definisanih ciljeva istraživanja, a u skladu sa predmetom istraživanja pristupa se hipotetičkom okviru istraživanja. Kroz validaciju procesa čišćenja dokazujemo da proizvodna linija za izradu čvrstih farmaceutskih oblika na kojoj je proizveden sledeći proizvod, a nakon proizvodnje odabranog najgoreg slučaja nije:

- kontaminirana ostatkom sredstva za pranje
- kontaminirana mikroorganizmima.
- kontaminirana ostacima proizvedenog predhodnog proizvoda

Posebna hipoteza koja proizilazi iz opšte je: „Smanjenje posledica koje nastaju unakrsnom kontaminacijom mogu se smanjiti primenom metoda analize rizika i validacije procesa čišćenja, ali bez znatnog povećanja investicionih ulaganja.“

1.4.POJEDINAČNE HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Pojedinačne hipoteze koje su korišćene u disertaciji su:

1. Proizvodna linija za izradu čvrstih farmaceutskih preparata na kojoj je proizveden sledeći proizvod, a nakon proizvodnje najgoreg slučaja nije kontaminirana ostatkom sredstva za pranje i nije kontaminirana mikroorganizmima.
2. Principi validacije procesa čišćenja su primenjeni u proizvodnim uslovima bez HVAC sistema (sistema grejanja, ventilacije i prečišćavanja vazduha) koji su obavezni u proizvodnji lekova.

Za dokazivanje stepena čistoće validacionog procesa dovoljno je izvršiti verifikaciju procesa čišćenja.

1.5. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Istraživanje ovog naučnog i istraživačkog rada može se definisati kao praktično jer je obavljena analiza rizika kojom se utvrđuju osnovni kriterijumi na kojima će se zasnivati protokol, procedure uzorkovanja. Izračunavanje kriterijuma prihvatljivosti, maksimalno vreme statusa „prljavo“, maksimalno vreme statusa „čisto“, obim prateće dokumentacije i prioriteti u sprovođenju aktivnosti tokom validacije procesa čišćenja.

2.0. REGULATORNI ZAHTEVI

Obavezu sprečavanja i umanjenja rizika od unakrsne kontaminacije propisuju sva regulatorna tela u svojim propisima, ali još uvek nema jedinstvenog pristupa među njima.

2.1. EVROPSKA REGULATIVA- SMERNICE DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE

U tački **3.6 poglavlja 3 Prostorije i oprema evropskog GMP propisa** se kaže:

„U cilju smanjenja rizika od ozbilje opasnosti izazvane unakrsnom kontaminacijom moraju se obezbediti namenski i odvojeni proizvodni pogoni za proizvodnju određenih lekova, kao što su visoko senzibilirajuće supstance (npr. penicilini) ili biološki lekovi (npr. od živih mikroorganizama). Proizvodnja određenih dodatnih lekova, kao što su pojedini antibiotici, pojedini hormoni, pojedini citostatici, pojedini visoko aktivni lekovi i nemedicinski proizvodi ne treba da se obavlja u proizvodnim pogonima i na opremi zajedno sa drugim lekovima. Za proizvode, u izuzetnim slučajevima, princip kampanjske proizvodnje u istom proizvodnom pogonu može biti prihvatljiv samo uz preduzete specifične mere predostrožnosti i izvršene potrebne validacije. Proizvodnja tehničkih otrova, kao što su pesticidi i herbicidi ne sme da se obavlja u prostorijama koji se koriste za proizvodnju lekova.“ [1]

Dalje u **poglavlju 5 evropskog GMP propisa, Proizvodnja**, navodi se deo koji se odnosi na prevenciju unakrsne kontaminacije u proizvodnji:

„5.18. Mora se sprečiti kontaminacija polaznog materijala ili proizvoda drugim materijalima ili proizvodima. Rizik od slučajne unakrsne kontaminacije se uvećava prilikom nekontrolisanog raspršivanja prašine, gasova, isparenja, sprejeva ili organizama iz materijala i proizvoda u procesu, od rezidua na opremi i sa odeće operatera. Stepen rizika zavisi od tipa kontaminacije i od proizvoda koji je kontaminiran. Među najopasnije kontaminante ubrajaju se: visokosenzibilizirajući materijali, biološki preparati koji sadrže žive organizme, pojedini hormoni, citostatici, i druge visokoaktivne supstance. Proizvodi kod kojih kontaminacija može da ima najveći značaj su oni koji se primenjuju injekciono, oni koji se daju u velikim dozama i/ili tokom dužeg vremenskog perioda.“

„5.19. Unakrsna kontaminacija treba da se spreči odgovarajućim tehničkim ili organizacionim merama, kao što su na primer:

- a) Proizvodnja u odvojenim pogonima (koja se zahteva za proizvode kao što su penicilini, žive vakcine, preparati sa živim bakterijskim sojevima i neki drugi biološki preparati) ili kampanjska proizvodnja (vremensko razdvajanje) posle koje sledi odgovarajuće čišćenje;
- b) Obezbeđenje odgovarajućeg propusnika, filtracije i ekstrakcije vazduha;

- c) Smanjenje rizika od kontaminacije uzorkovane recirkulacijom ili ponovnim ulaskom nepročišćenog ili nedovoljno prečišćenog vazduha;
- d) Zadržavanje zaštitne odeće unutar prostora u kojem se proizvode proizvodi sa posebnim rizikom od unakrsne kontaminacije;
- e) Primena procedura čišćenja i dekontaminacije dokazane efikasnosti, pošto je neefikasno čišćenje opreme čest uzrok unakrsne kontaminacije;
- f) Upotreba „zatvorenih sistema proizvodnje“;
- g) Ispitivanje rezidua i upotreba etiketa sa oznakom statusa očišćenosti opreme.“ [1]

U **poglavlju 4 Objekti i pogoni (Buildings and Facilities)** dela II evropskog GMP propisa, u tački **4.4 Ograničavanje**¹ navodi se u kojim slučajevima su potrebni namenski proizvodni pogoni za proizvodnju aktivnih farmaceutskih supstanci koje se koriste u proizvodnji lekova:

„4.40. Namenske proizvodne zone, koje mogu da obuhvataju pogone, opremu za prečišćavanje vazduha i/ili procesnu opremu treba da se koriste u proizvodnji visoko senzibilizirajućih materijala kao što su penicilini ili cefalosporini.“

„4.41. Namenske proizvodne zone treba obezbediti kada se u proizvodnji upotrebljava materijal infektivne prirode ili visoke farmakološke aktivnosti ili toksičnosti (npr. Određeni steroidi ili citotoksični antikancerski agensi), sem u slučaju da se uspostave i održavaju validirane procedure inaktivacije i/ili čišćenja.“

„4.42. Odgovarajuće mere treba uspostaviti i primenjivati da bi se sprečila unakrsna kontaminacija usled kretanja osoblja, prenosa materijala, itd. iz jedne namenske zone u drugu.“

„4.43.“ Ne treba da se obavlja nikakva proizvodna aktivnost (uključujući merenje, mlevenje ili pakovanje) sa visoko toksičnim nefarmaceutskim materijalima, kao što su herbicidi i pesticidi, u zgradama i/ili upotrebom opreme koje se koriste za proizvodnju aktivnih farmaceutskih supstanci. Rukovanje i skladištenje ovih visoko toksičnih nefarmaceutskih materijala treba da bude odvojeno od aktivnih farmaceutskih supstanci (API).“ [2]

Isti zahtevi nalaze se i u ICH Q7 (Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients). [3]

Dodatne smernice za upotrebu namenskih pogona za proizvodnju proizvoda određenih kategorija nalaze se u GMP aneksima, kao što su Aneks 4 za veterinarske proizvode, odnosno Aneks 2 za biološke proizvode.

¹ Engl. Containment. U smernicama dobre proizvođačke prakse (Službeni glasnik RS, br.86/2010 od 17.11.2010. godine)- 2.deo Osnovni zahtevi za proizvodnju aktivnih supstanci pojam je sa engleskog preveden kao „ograničavanje“ sa značenjem izolacije.(3) Pod tim se podrazumeva proces ili sistem koji zadržavanju proizvod, prašinu ili kontaminante u jednoj određenoj zoni sprečavajući da se proširi i migrira u druge zone.(5)

2.2. FDA REGULATIVA: CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS- cGMP

FDA u svojoj regulativi c-GMP takođe navodi obavezu sprečavanja unakrsne kontaminacije – **21 CFR 211.42 (c)**:

„Operacije treba izvoditi u okviru jasno ograničenih prostora odgovarajuće veličine. Treba da postoje odvojene ili definisane prostorije ili drugi slični kontrolni sistemi za procesne operacije koji su neophodni u sprečavanju kontaminacije ili mešanja tokom izvođenja sledećih procedura:

- (1) Prijem, identifikacija, skladištenje i zadržavanje od upotrebe polaznih materijala, ambalaže, zatvarača i etiketa, koji čekaju odgovarajuće uzorkovanje, testiranje ili ispitivanje od strane kontrole kvaliteta pre puštanja za proizvodnju ili pakovanje.
- (2) Čuvanje odbačenih materijala, ambalaže, zatvarača i etiketa pre uklanjanja.
- (3) Skladištenje odobrenih materijala, ambalaže, zatvarača i etiketa.
- (4) Skladištenje in-procesnih materijala.
- (5) Proizvodne i procesne operacije.
- (6) Pakovanje i etiketiranje.
- (7) Čuvanje u karantinu pre oslobađanja gotovog proizvoda.
- (8) Skladištenje gotovog proizvoda nakon oslobađanja.
- (9) Kontrolne i laboratorijske operacije.
- (10) Aseptični postupak koji podrazumeva:
 - i. Podove, zidove i plafone glatkih, čvrstih površina koje se lako čiste.
 - ii. Kontrolu temperature i vlage.
 - iii. Dovod vazduha filtriranog kroz HEPA filtere koji obezbeđuju nadpritisak bez obzira da li je protok laminaran ili ne.
 - iv. Sistem za monitoring ambijentalnih uslova.
 - v. Sistem za čišćenje i dezinfekciju prostorija i opreme u cilju postizanja aseptičnih uslova.
 - vi. Sistem za održavanje opreme koja se koristi za kontrolu aseptičnih uslova.“

U istom poglavlju u tački (d) FDA c-GMP se propisuju posebni proizvodni uslovi za proizvodnju penicilinskih proizvoda:

„Operacije koje su u vezi sa proizvodnjom, obradom i pakovanjem penicilina treba sprovesti u pogonu odvojenom od onih koji se koriste za druge lekove namenjene ljudskoj upotrebi.“ [4]

Osim za proizvodnju penicilinskih proizvoda i proizvoda od živih mikroorganizama, za koje se eksplicitno zahteva proizvodnja u odvojenim proizvodnim pogonima (i cefalosporine u slučaju proizvodnje aktivnih farmaceutskih supstanci), za ostale visokoaktivne supstance nije preciznije određeno da li su neophodni ovakvi posebni pogoni. Ostaje nejasno i podložno različitim tumačenjima kako kompanija, tako i regulatornih tela koji su ti pojedini antibiotici, pojedini hormoni, pojedini citostatici, pojedini visoko aktivni lekovi za koje bi se zahtevala izdvojena proizvodnja? Takođe, nije preciznije navedeno koje su to mere neophodne u slučaju kampanjske proizvodnje ovakvih proizvoda na zajedničkoj opremi i koje validacije je potrebno sprovesti i uz koje kriterijume prihvatljivosti.

Ovako nedovoljno precizirana regulativa, podložna tumačenjima od strane proizvođača i regulatornih tela, može da dovede do uspostavljanja različitih standarda koji se zahtevaju u različitim državama i takođe u različitim kompanijama. Različite interpretacije i zahtevi za

proizvodnju vode do nejednakih kompanijskih investicija i ulaganja u proizvodnju. Rezultat toga su proizvodi neujednačenog kvaliteta, a oni lošijeg kvaliteta predstavljaju potencijalnu opasnost po bezbednost i zdravlje pacijenata, a mogu naneti štetu kako industrije, tako i sistemu socijalnog osiguranja.

2.3. EMA (EMEA): CONCEPT PAPER

Svesna da regulatornim propisima ova oblast nije dovoljno precizno definisana, kao i potencijalnih problema koji se zbog toga mogu javiti na tržištu lekova, EMA (EMEA) je februara 2005. objavila: „**Concept Paper dealing with the need for updated GMP guidance concerning dedicated manufacturing facilities in the manufacture of certain medicinal products**“ – „**Koncept papir o potrebi ažuriranja GMP smernica koje se odnose na proizvodnju određenih medicinskih proizvoda u odvojenim proizvodnim pogonima**“, koji predstavlja *ad hoc* dokument sa ciljem da se unaprede GMP smernice u onim delovima koji se odnose na zahteve za odvojenim proizvodnim pogonima za pojedine proizvode.

U dokumentu se navode ključne teme za diskusiju i analizu:

- Treba postići ekspertsku saglasnost kada i za koje „određene“ supstance posebni proizvodni pogoni treba da budu obavezni.
- U isto vreme treba definisati koji su to „izuzetni slučajevi“ kada je prihvatljiva kampanjska proizvodnja u istom pogonu.
- Proces donošenja odluke u vezi sa proizvodnim uslovima treba da bude naučno zasnovan za svaki od proizvoda, uzimajući u obzir metode za upravljanje rizikom kvaliteta, kao što je opisano u ICH Q9 (Upravljanje rizikom kvaliteta). Proizvodni uslovi za svaki proizvod treba da budu naučno opravdani i uspostavljeni tokom razvoja proizvoda i to treba da bude deo sistema kvaliteta kompanije.
- Treba preispitati i izmeniti osnovne smernice koje bi trebalo da uključe sledeće teme:

Odvojeni proizvodni pogoni / Namenski proizvodni pogoni

Neophodna je diskusija za pojašnjenje u kojim slučajevima su obavezni potpuno odvojeni proizvodni pogoni, a u kojim upotreba namenskog dela pogona u istoj zgradi može biti prihvatljiva i da li se razdvajanje može primeniti samo na određene faze u proizvodnji. Uloga upravljanja rizikom kvaliteta u ovom procesu donošenja odluka treba da bude pojašnjena.

Kampanjska proizvodnja

Treba opistai osnovne zahteve za kampanjsku proizvodnju, na primer potrebna validacija čišćenja. U zavisnosti od rezultata procesa upravljanja rizikom, specifični GMP uslovi i mere za kampanjsku proizvodnju mogu, na primer, da uključe: uzorkovanje izlaznog vazduha za praćenje proizvoda, zamenu filtera za izlazni vazduh, procenu tokova otpada i uticaj na okolinu, fumigaciju, odvojeno pranje radne odeće operatera, proveru kontaminacije u spoljašnjoj sredini i više nivoe obuke operatera.

Ključni parametri za upravljanje rizikom kvaliteta

Ključni parametri za bilo koji proces upravljanja rizikom kvaliteta u vezi sa ovom temom treba da budu definisani i na primer mogu, a uključuju prirodu i osobine proizvoda, složenost operacija, proizvodne tokove i upravljanje otpadom.

Dokument daje osnovne preporuke u vezi sa revizijom GMP smernica koje se odnose na ovu temu od strane oformljene *ad hoc* radne grupe i u isto vreme šalje javni poziv za diskusiju:

- Revizija GMP smernica se odnosi na Poglavlje 3, Poglavlje 5 i ukoliko je neophodno druga poglavlja i anekse u cilju usklađenosti.
- Svaki vodič koji bi se odnosio na ovu temu treba da uzima u obzir i da se zasniva na principima upravljanja rizikom kvaliteta, navedenih u ICH Q9.

Rok za objavljivanje teksta za javnu diskusiju, da ne bio u odnosu na izdavanje ICH Q9 vodiča iste godine i bio je predviđen za oktobar 2005. Uz predviđeni rok od 6 meseci za javnu diskusiju, tadašnja prognoza je bila da će finalni tekst biti usaglašen i objavljen u trećem kvartalu 2006. godine. [5]

2.4. ISPE: WHITE PAPER- BELA KNJIGA

Kao odgovor na EMA (EMEA) „Concept Paper“ Međunarodno društvo za farmaceutski inženjering ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineering) je objavio **dokument White Paper (Dealing with the Need for Updated GMP Guidance Concerning Dedicated Manufacturing Facilities in the Manufacture of Certain Medicinal Products)- Bela knjiga (Potreba ažuriranja GMP smernica koje se odnose na proizvodnju određenih medicinskih proizvoda u odvojenim proizvodnim pogonima)** sa ciljem da se predstavi pristup ove organizacije na temu namenske opreme i pogona kao i da se izvrši uticaj na dalji razvoj ukupnog pristupa navedenog u dokumentu „Concept Paper“ za reviziju poglavlja 3 i 5 EU GMP.

Takođe, svesni rastuće potrebe za izdavanjem jasnijeg i preciznijeg vodiča, ISPE je osnovao tim sa ciljem razvoja takvog vodiča u kom bi se predstavila metodologija za upotrebu analize rizika za određivanje da li je potreban izdvojen pogon ili samo zasebni pogon u okviru istog za bilo koji od proizvoda.

Naglašeno je da potpunim odvajanjem ili namenom pogona kao strategijom i rešenjem sa najmanjim rizikom regulatorna tela mogu da, nesvesno, izvrše značajan uticaj na razvoj i plasiranje na tržište novih lekova koji produžavaju život pacijenta.

Poziv za aktivnim učešćem poslat je EMA (EMEA) organizaciji. Takođe, koncept je predstavljen i Američkoj agenciji za hranu i lekove (FDA) koja je bila spremna na saradnju i aktivno učestvovanje.

Suština odgovora u dokumentu „White Paper“ je da je upotreba naučno zasnovanog pristupa analizi rizika ključna za određivanje da li je neophodan izdvojen pogon ili samo zasebni pogon u okviru istog, kako bi se osigurao odgovarajući kvalitet proizvoda. Dokument se eksplicitno poziva na ICH Q9 (Upravljanje rizikom kvaliteta).

ISPE se zalaže da se procena rizika zasniva na ADI (Acceptable Daily Intake), prihvatljivom dnevnom unosu, dnevnoj dozi ispod koje se ne očekuje nikakvo neželjeno dejstvo, čak iako se

izlaganje ponvalja tokom dužeg vremenskog perioda, a ne na osnovu farmakološke grupe kojoj lek pripada ili informacija o štetnosti, kao što su „etikete“: citotoksičan, citostatik, steroid, visoko aktivan lek. Klasifikacija supstanci treba da se izvrši na osnovu procene opasnosti i procene rizika, kao što je sumirano u formuli:

$$\text{OPASNOST} \times \text{IZLOŽENOST} = \text{RIZIK}$$

Procena rizika i dobijene ADI vrednosti služe za uspostavljanje kriterijuma za monitoring i kontrolu rizika, kao što su čišćenje i prihvatljive količine aktivne komponente koja se prenosi u naredni proizvod. Kompletno ili delimično „namenski“ pogoni mogu se zahtevati ukoliko kriterijumi za čišćenje i prihvatljive količine aktivne komponente koja se prenosi u naredni proizvod nisu zadovoljeni. Što znači da ISPE ne podržava „one fits all“- jedinstven pristup za sve, nego individualnu procenu svakog proizvoda pojedinačno i u zavisnosti od procenjenog rizika- preduzimanje odgovarajućih mera tamo gde je potrebno.

Pored odgovarajućeg dizajna pogona i opreme, kao dodatnu meru za smanjenje rizika ISPE navodi i standardne operativne procedure, koje u visokom stepenu treba da omoguće kontrolu lokalizacije jedinjenja, sprečavanje širenja van ograničene zone i tako smanje ukupni rizik od unakrsne kontaminacije. ISPE konačno zaključuje da: potpuno odvojeni ili namenski pogoni su neophodni ukoliko organizacione mere i/ili procedure čišćenja ne sprečavaju unakrsnu kontaminaciju do prihvatljivog nivoa.

ISPE posebno naglašava i zaštitu osoblja pored zaštite proizvoda, uz važnu napomenu da i zaštita osoblja i zaštita proizvoda, samim tim i pacijenata, treba da bude na podjednako visokom nivou, jer bi u suprotnom- prevelikom brigom za jednu stranu, neminovno došlo do zanemarivanja druge strane.

„White Paper“ se završava izjavom da je ISPE spreman da doprinese daljem razvoju GMP smernica koje se odnose na ovu oblast, kao i da je namera da se u saradnji sa industrijom i regulatornim vlastima razvije i izda vodič (ili više njih) za procenu rizika, upravljanje rizikom i projektovanje pogona. [6]

2.5. IZJAVA O STATUSU REVIZIJE POGLAVLJA 5 GMP VODIČA ZA „NAMENSKO POGONE“

Januara 2008. godine EMA (EMEA) je izdala izjavu o statusu izmene poglavlja 5 GMP smernica- **STATEMENT ON STATUS OF REVISION OF CHAPTER 5 OF THE GMP GUIDE CONCERNING „DEDICATED FACILITIES“ – „IZJAVA O STATUSU REVIZIJE POGLAVLJA 5 GMP VODIČA ZA „NAMENSKO POGONE“** (9), s obzirom da rokovi predviđeni u dokumentu „Concept Paper“ za reviziju poglavlja 3 i 5 nisu bili realizovani. Navedeno je da je ova tema bila predmet velikog broja debata unutar radne grupe i GMP/GDP inspektorske radne grupe uključujući diskusije zainteresovanih strana na različitim forumima.

Diskusija je najviše vođena oko toga da li GMP vodič treba da identifikuje one proizvode koji usled unakrsne kontaminacije mogu predstavljati toliki rizik za pacijente, da je jedina mera za smanjenje rizika upotreba namenskog pogona, ili kako i do kojih granica proces upravljanja rizikom kvaliteta može biti primenjen. Posledica produžene diskusije bilo je to da predviđeni rokovi za reviziju određenih smernica nisu realizovani, pa je iz tog razloga i izdata izjava o napretku celokupnog procesa.

GMP/GDP inspektorska radna grupa se složila da GMP vodič zaista treba da identifikuje one proizvode za koje je upotreba namenskih pogona obavezna. Potvrđeno je da su radnoj grupi potrebni podaci od strane toksikološko- farmakoloških stručnjaka u cilju razvoja ovog dela vodiča, kako bi procene bile zasnovane na pravilno uspostavljenim naučnim principima. Radna grupa za bezbednost u okviru EMA (EMEA) bi trebalo da potvrdi zaključke eksperata pre nego što bi se vodič objavio za javne konsultacije.

Za druge proizvode predloženo je da oni kod kojih istovremeno postoji relativno visok rizik zbog farmakološko- toksikoloških karakteristika i visok rizik zbog fizičko- hemijskih osobina, kao i dizajn procesa, ne treba da se proizvode na zajedničkoj opremi, osim u slučaju kada je proizvodnja opravdana kao rezultat primene sveobuhvatnog procesa upravljanja rizikom kvaliteta i preduzimanja mera za smanjenje rizika za ceo proces ili za određeni deo.

U skladu sa tim navedeno je da radna grupa radi na istraživanju i identifikaciji tih visoko rizičnih fizičko- hemijskih procesa, kao i na definisanju termina koji su u vezi sa ovim temama.

Predviđeni rok za podnošenje teksta Evropskoj uniji na javne konsultacije bio je kraj 2008. odnosno početak 2009. godine. [7]

2.6. IZJAVA EMA O STATUSU IZMENE POGLAVLJA 3 I 5 GMP SMERNICA: „NAMENSKI POGONI“

Decembra 2009. izdata je nova izjava EMA o statusu izmene poglavlja 3 i 5 GMO smernica- **UPDATE ON REVISION OF CHAPTERS 3 AND 5 OF THE GMP GUIDE: „DEDICATED FACILITIES“**- **NOVE INFORMACIJE O REVIZIJI POGLAVLJA 3 I 5 GMP SMERNICA „NAMENSKI POGONI“** (10) u kojoj se navodi da tema upotrebe namenskih pogona („dedicated facilities“) je i dalje predmet velikog broja debata, ali se GMP/GDP inspektorska radna grupa složila da upotreba namenskih pogona treba da se zahteva za proizvodnju beta laktamskih antibiotika. Takođe, namenski pogoni treba da se koriste kada se radi o živim patogenim organizmima. Dalje smernice za upotrebu namenskih pogona za proizvodnju proizvoda određenih kategorija mogu se naći u GMP aneksima (npr Aneks 4 za veterinarske proizvode, Aneks 2 za biološke proizvode). U međuvremenu, za ostale proizvode, za uvođenje proizvoda u pogon gde se već proizvode drugi proizvodi treba izvršiti procenu svih relevantnih karakteristika proizvoda i procesa u cilju ocene da li je moguća proizvodnja u zajedničkom pogonu. Ova procena treba da uključi toksikološke podatke. Ukoliko je proizvod poznat kao senzibilizirajući ili visoko aktivan ili toksičan, treba konsultovati nadležne regulatorne vlasti za procenu mera za smanjenje rizika koje bi proizvođač preuzeo. [8]

3.0. ANALIZA RIZIKA U PROIZVODNJI FARMACEUTSKIH PROIZVODA: UPRAVLJANJE RIZIKOM OD UNAKRSNE KONTAMINACIJE

U iščekivanju da regulatorne vlasti i nadležni organi usaglasе i predlože konkretne smernice koje se tiču osnovnih zahteva za smanjenje opasnosti od unakrsne kontaminacije u proizvodnji farmaceutskih proizvoda, kao i da se jasno definišu principi po kojima bi se odlučivalo da li su za proizvodnju određenih lekova neophodni posebni pogoni- „dedicated facilities“ postalo je očigledno da kakva god da bude metodologija mora biti zasnovana na osnovnim principima upravljanja rizikom kvalitetom u skladu sa ICH Q9 (Upravljanje rizikom kvaliteta) [2] i da će zahtevati naučno zasnovan pristup za uspostavljanje kriterijuma prihvatljivosti. Za analizu rizika

zalažu se i evropska EMA i američka FDA regulatorna agencija. EMA je naglasila ovo odmah pri prvoj inicijativi za reviziju GMP smernica [3]: „Proces donošenja odluke u vezi sa proizvodnim uslovima treba da bude naučno zasnovan za svaki od proizvoda, uzimajući u obzir metode za upravljanje rizikom kvaliteta, kao što je opisano u ICH Q9 [2]. Proizvodni uslovi za svaki proizvod treba da budu naučno opravdani i uspostavljeni tokom razvoja proizvoda i to treba da bude deo sistema kvaliteta kompanije...“

Septembra 2010. Međunarodno društvo za farmaceutski inženjering- ISPE² izadalo je prethodno najavljivan 2005. i 2006. godine (White Paper in Response to the EMEA's Concept Paper: Dealing with the Need for Updated GMP Guidance Concerning Dedicated Manufacturing Facilities in the Manufacture of Certain Medicinal Products) [4], osnovni vodič na ovu temu pod nazivom:

RISK BASED MANUFACTURE OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS (A Guide to Managing Risks Associated with Cross- Contamination)- ANALIZA RIZIKA U PROIZVODNJI FARMACEUTSKIH PROIZVODA (Vodič za upravljanje rizicima od unakrsne kontaminacije). [5]

Potreba za izdavanjem ovakvog jednog vodiča nastala je upravo zbog neodređenosti regulatornih zahteva koje mogu dovesti do različitih interpretacija, otežati inovacije i tehnološki napredak, što sve može dovesti do povećanja troškova. Namena ovog vodiča je da predstavi aktuelnu dobru praksu koja može da pomogne proizvođačima u razvoju efikasnog i isplativog pristupa upravljanju rizikom od unakrsne kontaminacije koj će dokumentovano prikazati da se stepen unakrsne kontaminacije održava ispod uspostavljenih limita, u slučaju proizvodnje većeg broja različitih proizvoda u istom pogonu. Ili ukoliko se pokaže da nije moguće održavati stepen unakrsne kontaminacije ispod prihvatljivog nivoa, finalni zaključak dokumentovanog plana upravljanja rizikom će biti da je u tom slučaju neophodna proizvodnja u izdvojenom, namenskom pogonu.

Upotreba ovog vodiča treba da je u skladu sa ostalim odgovarajućim regulatornim zahtevima, smernicama i zakonima.

Pošto se vodič zalaže za sveobuhvatan- holistički pristup upravljanju rizikom od unakrsne kontaminacije, razvoju ovakvog pristupa doprinela je multidisciplinarna grupa autora, koja uključuje eksperte iz sistema kvaliteta, toksikologije, proizvodnje, procesnog inženjerstva, industrijske higijene, GMP usaglašenosti i regulatorne eksperte. Vodič se sastoji iz 16 poglavlja zajedno sa priložima u kojima su obrađeni konkretni primeri:

1. **Uvod**
2. **Koncept i regulatorni pristup-** opšti prikaz regulatornih zahteva i predstavljanje opštih principa vodiča
3. **Zahtevi sistema kvaliteta-** osnove sistema kvaliteta (ICH Q10) [6] i prikaz metodologije logičkog pristupa održavanja ravnoteže između zahteva GxP i industrijske higijene
4. **Procena rizika-** pristup proceni rizika što podrazumeva identifikaciju rizika, analizu rizika i evaluaciju rizika
5. **Identifikacija rizika-** osnove za identifikaciju rizika od unakrsne kontaminacije uključujući postavljanje farmakološko- toksikološki zasnovanih limita³

² engl. International Society of Pharmaceutical Engineering - ISPE

³ engl. health- based limits – limiti zasnovani na toksikološkoj proceni relevantnih podataka, a izražavaju se preko ADE- Acceptable Daily Exposure, prihvatljivo dnevno izlaganje određenoj supstanci

6. **Analiza rizika-** objašnjenje analize rizika i faktora koji utiču na izlaganje kontaminantima
7. **Ocena rizika-** upoređivanje kriterijuma prihvatljivosti i procenjenog nivoa rizika
8. **Kontrola rizika-** pristup kontroli rizika što podrazumeva smanjenje rizika i prihvatanje rizika
9. **Smanjenje rizika-** objašnjenje slučajeva u kojim je neophodno dalje smanjenje rizika
10. **Prihvatanje rizika-** objašnjenje prihvatanja rizika kao koraka u procesu upravljanja rizikom
11. **Metode za analizu rizika-** primeri metoda
12. **Prikaz rizika**
13. **Komunikacija rizika-** prikaz procesa monitoringa za procenu da li se rizik održava ispod prihvatljivih limita
14. **Prilog 1- Primeri upravljanja rizikom**
15. **Prilog 2- Literatura**
16. **Prilog 3- Rečnik**

Ovaj ISPE osnovni vodič predstavlja naučni pristup koji je zanosvan na analizi rizika u skladu sa ICH Q9 [2] u procesu upravljanja unakrsnom kontaminacijom u cilju održavanja odgovarajuće ravnoteže između kvaliteta proizvoda i bezbednosti radnika. Time se omogućava izbor pogodne strategije kontrole rizika za svaki pojedinačan slučaj što doprinosi postizanju propisanog kvaliteta proizvoda i bezbednosti pacijenta. Posebno se ističe uloga procesa upravljanja rizikom za pogone u kojima se proizvodi više različitih proizvoda kako bi se odredio i dokumentovao racionalan rizik i kako bi se zadovoljili regulatorni zahtevi za jedan takav pogon.

Prvobitna namera vodiča bila je predstavljanje metode za određivanje visoko opasnih susptanci, ali tokom rada postalo je jasno da je za farmaceutsku proizvodnju više pogodan pristup određivanja prihvatljivog rizika. Ipak, za procenu prihvatljivog rizika prvo je neophodno proceniti raspoložive farmakološke i toksikološke podatke i podatke o štetnosti u odnosu na određene populacije. Izvori neophodnih podataka za naučno zasnovanu procenu mogu biti odgovarajući toksikološki i farmakološki podaci, podaci koji se podnose prilikom registracije leka i podaci dobijeni kliničkim ispitivanjem. Ocena opasnosti supstance treba da se zasniva na ovim i sličnim naučnim podacima, a ne na tome kojoj farmakološkoj grupi supstanca pripada ili koje dejstvo izaziva. U tom smislu opisni termini kao što su: potentni, citostatici, citotoksici, steroidi nisu dovoljno precizni za kategorizaciju i procesnu opasnosti koju određena supstanca može da predstavlja i treba ih izbegavati.

Vodič predstavlja određivanje ADE vrednosti⁴- prihvatljivo dnevno izlaganje određenoj susptanci, kao osnovne alatke za procenu opasnosti koju predstavlja jedna supstanca. ADE predstavlja dozu koja najverovatnije neće izazvati nikakve neželjene efekte kod osobe koja joj je izložena, na koji god način da se unosi u organizam (npr.inhalacijom...), bilo da se radi o izloženosti toj ili nižoj dozi svakodnevno. Po definicije robustna ADE vrednost se određuje u odnosu na relevantne toksikološke podatke i treba da bude sigurna za sve populacije i sve načine primene. Kada je to prizvatljivo, ADE vrednost može biti prilagođena određenoj populaciji ili načinu primene koji dozvoljavaju više vrednosti ADE. Iz ovih podataka određuju se prihvatljivi limiti za unakrsnu kontaminaciju, validaciju čišćenja i bezbednost radnika uz izračunavanje odgovarajućih sigurnosnih faktora.

⁴ engl. Acceptable Daily Exposure- ADE

Opasnost je svojstvo aktivne supstance da izazove štetu i ukoliko opasnost postoji, tada je pristutan i rizik. Rizik predstavlja kombinaciju verovatnoće pojave štete i ozbiljnosti te štete. Kako opasnost (uz ozbiljnost te opasnosti) ne može da se promeni, glavni način kontrole rizika izloženosti radnika, kontrole rizika kontaminacije proizvoda i životne sredine je kontrola izlaganja opasnosti. Tako da je verovatnoća pojave štete u funkciji stepena izloženosti.

Jedan od načina da se smanji stepen izloženosti, a samim tim da se smanji rizik od unakrsne kontaminacije je odgovarajuće čišćenje proizvodne opreme i validacija propisanih procedura čišćenja. Analizu rizika potrebno je primeniti i pri uspostavljanju limita za validaciju čišćenja i pri odabiru odgovarajućeg sredstva za čišćenje opreme. Namena vodiča je da pruži pomoć i omogući lakše razumevanje veza između opasnosti, izloženosti i rizika u cilju pripreme formalno dokumentovane strategije za minimizaciju i kontrolu rizika. Odgovarajuća, sveobuhvatna i precizno izvedena analiza rizika omogućava proizvođaču kompletno razumevanje i procenu procesa. Detaljna dokumentacija o kontroli opasnosti je poželjna kako bi se verodostojno prezentovalo regulatornim vlastima da je odgovarajući plan za smanjivanje rizika do prihvatljivog nivoa uspostavljen i primenjen.

4.0. KONCEPT I REGULATORNI PRISTUP UPRAVLJANJU RIZIKOM OD UNAKRSNE KONTAMINACIJE

Farmaceutska industrija doživljavala je i doživljava značajne transformacije. Od osnivanja ICH organizacije, preko FDA c-GMP-a za 21. vek do razvoja nacionalnih regulatornih agencija, između ostalog, potencira se unapređenje procesa u cilju povećanja kako bezbednosti tako i efikasnosti u proizvodnji lekova.

Primena osnovanih zahteva za upravljanje rizikom od unakrsne kontaminacije dovodi do sledećih ključnih principa:

- Rizik je funkcija opasnosti i izloženosti opasnosti. Pri proceni rizika treba odrediti koliku opasnost predstavlja pojedina supstance i doze pri kojoj se dejstvo javlja. Izloženost je stepen kontakta sa supstancom. Rizik predstavlja verovatnoću da će supstanca prouzrokovati štetu pri određenim uslovima izloženosti. Za smanjenje rizika proizvodni uslovi i procedure treba da budu uspostavljeni tako da kontrolišu izloženost, kako bi se smanjila verovatnoća da će supstanca prouzrokovati neželjena dejstva.
- Svaka supstanca predstavlja stalnu opasnost u određenom stepenu: nema jasnih granica pomoću kojih bi se razdvojile supstance koje predstavljaju malu opasnost od onih koje predstavljaju veliku opasnost.
- Farmakološke i toksikološke karakterizacije (doza- odgovor, NOAEL⁵- doza koja ne izaziva nikakvo neželjeno dejstvo i ADE- prihvatljivo dnevno izlaganje određenoj supstanci) treba uzeti u obzir prilikom određivanja opasnosti supstance. Termini kao što su potentan, citotoksičan, citostatik i slične klasifikacije prema farmakološkim grupama mogu prouzrokovati generalizaciju prema kojoj su sve supstance jedne grupe podjednako kritične pri čemu se za njih zahteva najviši stepen kontrole, što ne mora da bude slučaj.
- Treba uspostaviti i primeniti dosledan, robustan i naučno zasnovan pristup analize rizika u donošenju odluka u odnosu na celokupan proces i sve aspekte koji su povezani sa opasnošću.

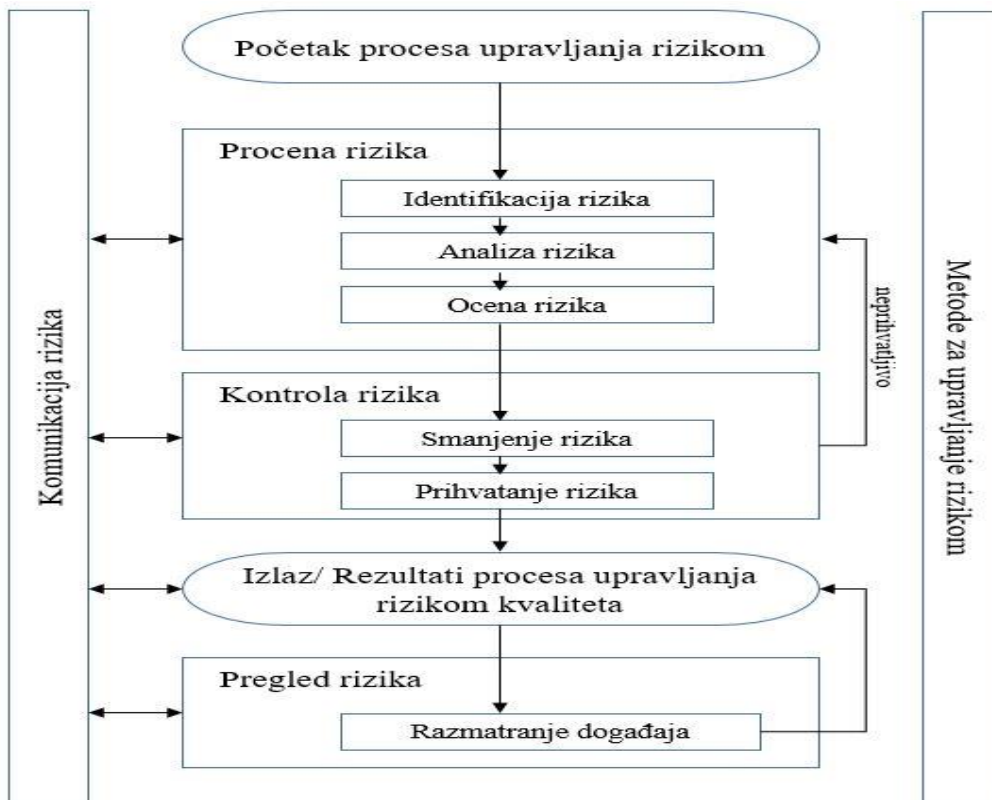
⁵ engl. No Observed Adverse Effect Level- NOAEL

- Nulti stepen rizika nije moguće postići. Zbog toga, neophodno je izvršiti sveobuhvatnu procenu rizika, dati strogo naučno obrazloženje za prihvatanje rizika i dizajnirati robustan pristup.
- Vrednosti kao što su ADE treba uzeti u obzir prilikom uspostavljanja limita za definisanje prihvatljivog rizika.
- Izlaganje i posledično stepen rizika mogu biti smanjeni do prihvatljivih nivoa različitim metodama (ovo podrazumeva i dizajniranje takvog procesa kod kog se, gde god je moguće, isključuje izlaganje supstanci).
- GxP je od primarnog značaja, kao i industrijska higijena (bezbednost radnika), ali i svi ostali aspekti koji se tiču očuvanja zdravlja i bezbednosti pacijenta). Rešenja mogu biti različita i ponekad suprostavljena. Zbog toga, efektivno upravljanje rizikom zahteva sveobuhvatno razumevanje procesa, kao i sveobuhvatnu procenu i kontrolu rizika do prihvatljivog nivoa kako bi se postigla odgovarajuća ravnoteža između ovih različitih zahteva (ovo takođe podrazumeva i dizajniranje takvog procesa kod kog se, gde god je moguće, isključuje izlaganje supstanci).
- Treba identifikovati sve moguće puteve izlaganja, bilo da se radi o proizvodu, odnosno pacijentu ili radniku, a sve nejasnoće u vezi sa načinima izlaganja treba razjasniti.

4.1. UPRAVLJANJE RIZIKOM- OPŠTI PREGLED PRISTUPA

Proces upravljanja rizikom u farmaceutskoj industriji treba da bude sastavni deo sistema kvaliteta organizacije, kao i da bude sveobuhvatan kako bi se formalno identifikovale sve opasnosti i razumeli sve potencijalni rizici, što dalje doprinosi lakšem donošenju odluka i implementaciji odgovarajućih pristupa tokom kontrole tih rizika.

ICH Q9 [2] predstavlja proces upravljanja rizikom kvaliteta koji se sastoji od osnovnih koraka: identifikacije opasnosti, analize i procene rizika povezanih sa izlaganjem opasnosti, kao i mera kontrole za upravljanje rizikom. ISPE vodič prati osnovne korake iz ICH Q9 prilagođavajući ih rizicima koji su povezani sa unakrsnom kontaminacijom.



Slika 1.ICHQ9: Proces upravljanja rizikom kvaliteta

4.2. PRIHVATLJIV RIZIK

Svaka aktivna farmaceutska supstanca- API⁶ predstavlja opasnost pošto ima svojstvo da izazove određeno biološko dejstvo (npr. farmakološko ili toksikološko). Verovatnoća da će se dejstvo javiti zavisi od:

- Odnosa doza-odgovor;
- Stepena izloženosti;
- Apsorbovane količine.

Osnovna pretpostavka ISPE vodiča je da, ukoliko se izlaganje aktivnoj supstanci održava ispod nivoa koji je definisan kao bezbedan, rizik od neželjenih dejstava po zdravlje izloženih će biti nizak. Pri takvom stepenu izlaganja rizik od pojave bilo kakvih neželjenih dejstava je veoma nizak i smatra se prihvatljivim.

Regulatorne agencije i ekspertske komitete koriste slične procese za procenu opasnosti i uspostavljanje bezbednih nivoa izlaganja supstancama koje uključuju hemijska sredstva u radnom okruženju i životnoj sredini, aditive za prehrambene proizvode i nečistoće u farmaceutskim proizvodima. Brojni su i različiti termini koji definišu farmakološko- toksikološke limite, a razvijeni su za različite svrhe:

⁶ engl. Active Pharmaceutical Ingredient- API

- **ADI**⁷- prihvatljiv dnevni unos, uspostavljen za aditive u prehrambenoj industriji;
- **TI**⁸- razvijen za sličnu svrhu kao prethodni za prihvatljiv unos;
- **PDE**⁹- dozvoljeno dnevno izlaganje, ICH preporučuje izračunavanje dozvoljenih vrednosti za rezidualne rastvarače u farmaceutskim proizvodima;
- Od strane Komiteta za lekove za humanu upotrebu Evropske medicinske agencije (CHMP- European Medicines Agency Committee on Human Medicinal Products) izdat je vodič za uspostavljanje limita za genotoksične nečistoće u farmaceutskom proizvodima [7];
- Američka Agencija za zaštitu životne sredine (The USA EPA- Environmental Protection Agency) uspostavila je **RfDs**¹⁰- referentne doze i **RfCs**¹¹- referentne koncentracije za regulaciju emisije u vazduhu i vodi.

Takođe, uspostavljeni su načini za izračunavanje različitih vrednosti za „profesionalni nivo izloženosti“- **OEL** (Occupational Exposure Limit), koje se mogu razlikovati u različitim zemljama.

Za nekancerogene supstance određuje se **NOAEL**- doza koja ne izaziva nikakvo neželjeno dejstvo, za kritičan neželjeni efekat (prvi značajan efekat, koji se javlja na nižem kraju krive doza- odgovor (uz primenu različitih sigurnosnih faktora. Kritičan efekat može biti različit za pacijenta i radnika za istu supstancu usled različitih puteva izlaganja. Ali on često predstavlja prvi klinički značajan farmakološki efekat.

Nešto drugačiji pristup primenjuje se za procenu rizika za kancerogene supstance, gde se prihvatljiv rizik izražava kao procenat od definisane veličine određene populacije.

4.3. USPOSTAVLJANJE RAVNOTEŽE IZMEĐU ZAHTEVA DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE I INDUSTRIJSKE HIGIJENE

Neophodno je uspostavljanje jasne strategije za procenu rizika kako za proces industrijske higijene- **IH**¹², tako i za poštovanje smernica definisanih tekućom dobrom proizvođačkom praksom (c-GMP), a zatim i definisanja naučno zasnovanih kriterijuma prihvatljivosti u cilju donošenja odgovarajućih odluka za upravljanje rizikom. Iako se kriterijumi za oba aspekta upravljanja rizikom od kontaminacije izvode iz istih toksikoloških ili kliničkih podataka, način na koji se ovi podaci koriste za uspostavljanje prihvatljivih limita i odgovarajućih mera kontrole se razlikuje. Veoma je važno uočiti i razumeti razlike, kao i moguće posledice međusobnog mešanja ova dva aspekta.

Glavne razlike odnose se na primenu i procenu ciljen populacije puteve izlaganja i kriterijume prihvatljivosti. Pregled ovih razlika naveden je u **Tabeli 1**.

Održavanje ravnoteže između zahteva industrijske higijene i c-GMP je veoma važno kako bi se osiguralo da se svim rizicima, i za proizvod i za radnika, upravlja na odgovarajući način. Samo

⁷ engl. Acceptable Daily Intake- ADI

⁸ engl. Tolerable Intake- TI

⁹ engl. Permitted Daily Exposure- PDE

¹⁰ engl. Reference Doses- RfDs

¹¹ engl. Reference Concentrations- RfCs

¹² engl. Industrial Hygiene- IH

prepoznavanjem različitih potreba i uspostavljanjem strategije za regulisanje oba aspekta moguće je postići efikasno i ekonomično poslovanje proizvodnog pogona.

Tabela 1: Pregled razlika za procenu IH i c-GMP

Kontekst	Industrijska higijena	Kvalitet (c-GMP)
Ko je izložen Populacijske promenljive (starost, imunološki status, fizička kondicija)	Radnici Uglavnom zdravi	Proizvod Prenos rizika na pacijente preko proizvoda
Putevi primene	Inhalacija Dermalnim putem Transmukozne membrane Ingestija	Unakrsna kontaminacija Proizvoda prahom ili zaostatom proizvoda X u/na proizvodu Y Ingestija, i.v.
Mehanizmi primarnog izlaganja ili kako dolazi do izlaganja/ unakrsne kontaminacije	Inhalacija Nataložen prah može biti resuspendovan i udahnut kasnije Apsorpcija preko kože Kontakt, preko rana Mukozne membrane Kada kontaminirani radnik dodirne mukoznu membranu Ingestija	Mix-up (mešanje) Pogrešni materijali Zadržavanje Neodgovarajuće čišćenje Mehanički transfer Prenos rezidua sa jednog na drugo mesto Transfer vazduhom Prašina iz vazduha u kontakt sa proizvodnom opremom
Osnovni standardi za procenu rizika	Occupational Exposure Limit (OEL) izražen kao koncentracija u vazduhu (količina po m ³ vazduha) da bi se procena izvršila na osnovu glavnog puta izlaganja- inhalacije	Acceptable Daily Exposure (ADE) Izražen kao mg/dan Limit za validaciju čišćenja Izražen kao mg/brisu ili mg/l da bi se procena izvršila na osnovu glavnog puta izlaganja: ingestija, i.v.

5.0. ZAHTEVI SISTEMA KVALITETA

Pored primene ICH Q9 [2], organizacija treba da ima i dobro uspostavljen i održiv sistem kvaliteta i u okviru njega razvijene sisteme dokumentacije i politike kvaliteta u skladu sa preporukama navedenim u ICH Q10 za sistem kvaliteta [6].

Osnovne principe koje ISPE vodič navodi treba koristiti kao osnovu iz koje se mogu razviti standardi, metode i pristupi u upravljanju rizikom od unakrsne kontaminacije.

Treba izvršiti procenu za svaki od mogućih slučajeva u odnosu na faktore rizika koje istovremena proizvodnja nekoliko proizvoda može prouzrokovati. Procenu rizika treba izvršiti na odgovarajući način kako bi se procenili uticaji na zahteve industrijske higijene i na GxP zahteve, kako bi se izbegla moguća značajna neravnoteža između ova dva aspekta, koji se inače uglavnom razmatraju

odvojeno. Takođe je potrebno proceniti uticaj odluka donetih tokom procene rizika za industrijsku higijenu u odnosu na one donete za GxP zahteve.

5.1. UPOTREBA LOGIČKOG DIJAGRAMA ZA PROCENU RIZIKA

„Logički dijagram“ je jednostavna metoda koja može biti od pomoći timu za procenu rizika da li je za određeni proces neophodan poseban proizvodni pogon. Donošenje odluke da li postoji potreba za posebnim proizvodnim pogonom treba da bude zadatak multidisciplinarnog tima, kako bi sve neophodne oblasti bile adekvatno sagledane.

Logistički dijagram se sastoji iz dva dela, za procenu GMP/regulatornog aspekta i aspekta industrijske higijene. Oba aspekta su podjednako važna jer su povezani sa rizicima koji se odnose na različite populacije koje mogu biti izložene opasnosti (desna strana- radnik, leva- proizvod).

Tamo gde postoji poseban proizvodni pogon iz poslovnih razloga, to treba naglasiti u proceni rizika- da je to rezultat poslovne odluke, a ne rezultat procene rizika od unakrsne kontaminacije.

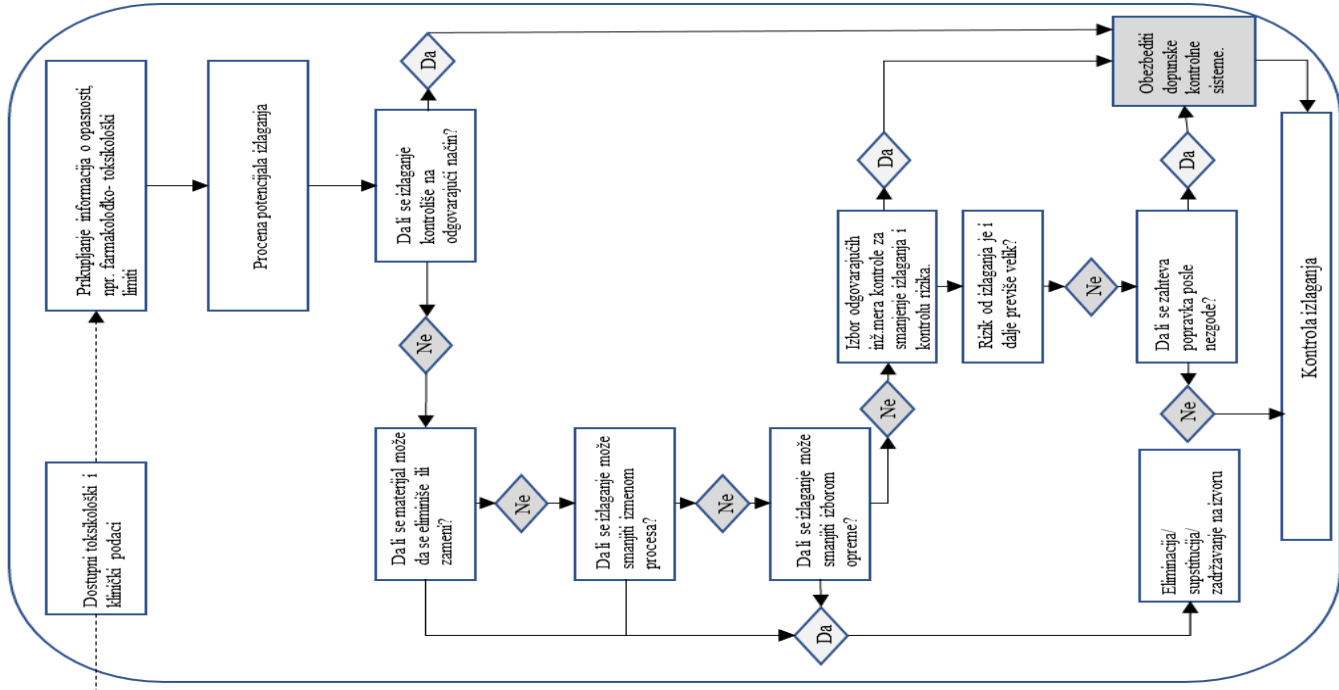
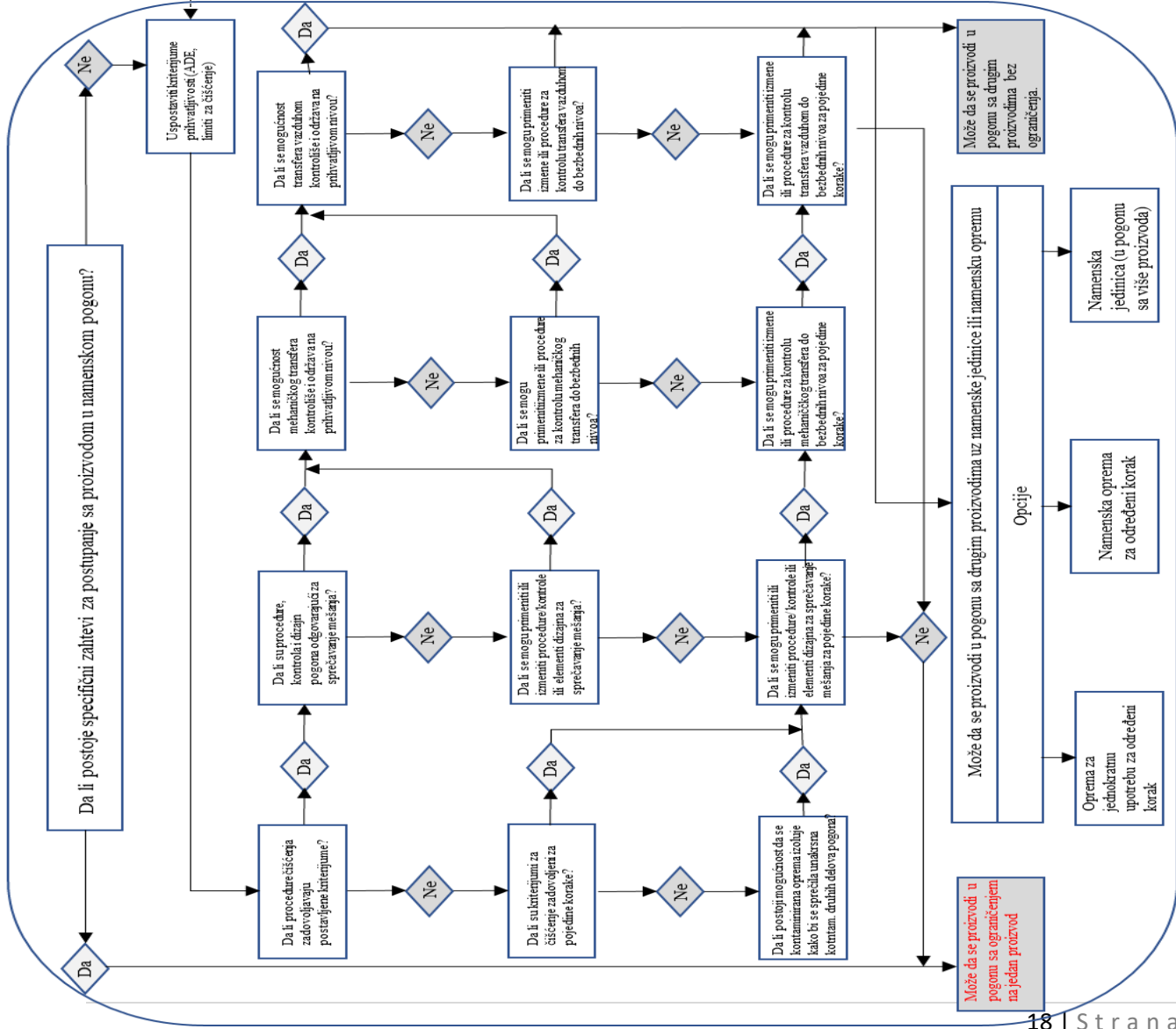
Na **Slici 2.** prikazana je šema logičkog dijagrama koji se sastoji od polja sa različitim pitanjima koja se odnose na GMP aspekt i aspekt industrijske higijene i odgovara na njih u zavisnosti od odgovora na sistem pitanja, krajnji zaključci mogu biti:

Za GMP/regulatorni aspekt:

- Proizvod se može proizvoditi u zajedničkom pogonu sa drugim proizvodima pri čemu nisu potrebne nikakve dodatne mere;
- Proizvod se može proizvoditi u zajedničkom pogonu sa drugim proizvodima, ali uz namenu određene opreme ili dela pogona ili uz korišćenje opreme za jednokratnu upotrebu za određeni procesni korak;
- Za proizvodnju proizvoda je neophodan poseban namenski pogon.

Za aspekt industrijske higijene:

- Izlaganje se adekvatno kontroliše;
- Potrebna je eliminacija, supstitucija ili odgovarajuće zadržavanje na izvoru;
- Potrebni su dodatni kontrolni sistemi, kao što je na primer zaštitna oprema.



Slika 2: Shema logističkog dijagrama

5.1.1. Razmatranje GMP/ regulatornih faktora

Prikupljanje informacija o opasnosti

Kriterijumi prihvatljivosti i za industrijsku higijenu i za GMP zahteve izvode se iz dostupnih toksikoloških ili kliničkih podataka. Za svaki od aspekata unakrsne kontaminacije treba primeniti naučno zasnovan pristup i jasne metode za procenu potencijalnih izlaganja. ADE vrednost se obično koristi kao kriterijum za procenu GMP aspekta unakrsne kontaminacije, a OEL vrednost za procenu kontaminacije na radnom mestu.

Specifični zahtevi za proizvodnju u posebnim proizvodnim pogonima

Pitanje koje treba prvo postaviti je: *da li postoje regulatorni zahtevi koji izričito navode da proizvodnja određenog leka ne bi trebalo da se sprovodi u pogonu sa drugim proizvodima?* Najčešći primer za ovo je proizvodnja penicilinskih antibiotika za koju i evropski i američki GMP zahtevaju posebne proizvodne pogone.

Neki od razloga za proizvodnju određenog proizvoda u posebnim proizvodnim pogonima su:

- Kao posledica inspekcije agencije specifične za dati proizvod;
- Usled interne preporuke jedinice za obezbeđenje kvaliteta;
- Proizvodna tehnologija koja je jedinstvena za dati proizvod;
- Potpuna okupiranost proizvodnih kapaciteta usled velike potražnje i prodaje.

Ukoliko nije moguće smanjiti stepen rizika do prihvatljivog nivoa bez značajnog utroška novca i vremena, praktičniji pristup može biti izdvajanje posebnog pogona. Slučaj može da se preispita ako dođe do izmena ključnih faktora (unapređenje proizvodne tehnologije, unapređenja sistema zadržavanja, promena regulatornih zahteva, itd.).

Čišćenje i uspostavljanje odgovarajućih kriterijuma za procenu stanja

Odgovarajuće korišćenje opreme i pogona zahteva znanje o potencijalnim reziduama proizvoda ili prenosu iz jednog proizvoda u drugi. To svojstvo supstance zavisi od njene hemijske i fizičke prirode, kao i od dizajna opreme i materijala od kojeg je napravljena. Prihvatljiv nivo rezidua ili prenosa treba odrediti za svaki slučaj pojedinačno, uzimajući u obzir opasnost proizvoda i osobine, kao i način primene narednog proizvoda koji će se proizvoditi na istoj opremi, odnosno u istom pogonu. Treba uračunati i odgovarajuće sigurnosne faktore pri uspostavljanju limita.

„Da li se propisanom procedurom čišćenja dostižu zadati kriterijumi?“

Faktori koje treba razmotriti prilikom procene da li su zadovoljeni kriterijumi čistoće su:

- **Izvodljivost-** Ukoliko je postavljen veoma nizak limit za rezidue aktivne supstance, da li postoji pogodna analitička metoda sa odgovarajućim limitom detekcije? Ukoliko se koristi agresivno sredstvo za čišćenje (npr. jake baze ili kiseline), kakve efekte će to imati na opremu i materijale od kojih je napravljena? Da li će se javiti oštećenja ili korozija na površini opreme i na pojedinim delovima (npr. dihtunzi) tokom dužeg vremena upotrebe? Procena rizika treba da razmotri ovakve mogućnosti.
- **Racionalnost-** Da li je proces čišćenja opreme do definisanog nivoa praktičan i da li zahteva dugo vreme za izvođenje? Da li je potrebno dodatno osoblje za izvođenje procedura čišćenja? Da li su potrebne veće količine rastvarača ili drugih hemijskih

sredstava- što može da predstavlja nekoliko različitih rizika (npr. izlaganje radnika sredstvima za čišćenje, cena zadržavanja, odnosno emisije rastvarača u spoljašnju sredinu)?

- **Isplativost-** Da li su direktni i indirektni troškovi povezani sa produženim procesom čišćenja prihvatljivi? Ukoliko je u pitanju slučaj da se oprema retko čisti, odgovor može da bude potvrđan, ali ukoliko je opremu potrebno češće čistiti, to nije isplativo rešenje.
- **Zahtevi pacijenta-** Svi nabrojani faktori ne isključuju zahteve pacijenta kao krajnjeg korisnika. U sve procene rizika treba uključiti i potencijalni rizik po pacijenta.

Ukoliko su svi ovi faktori zadovoljeni, proizvodnja u pogonu u kojem se proizvodi više proizvoda može biti prihvatljiva opcija. Ako je odgovor „ne“ ili „nije lako“ na bilo koje od navedenih pitanja, tada treba razmotriti do kog nivoa treba izvršiti razdvajanje.

Mešanje¹³

„Da li su procedure, mere kontrole i pogon tako dizajnirani da je sprečeno mešanje?“

Faktori koje treba razmotriti prilikom procene da li je sprečeno mešanje su:

- **Standardne operativne procedure-** Proceniti u kojim delovima postojeće procedure mogu dovesti do odstupanja ili proceniti moguće posledice u slučaju da se procedure ne ispoštuju. Da li je potrebno propisati dodatne procedure? Da li su postojeće procedure suviše složene da bi se poštovale? Da li su procedure verifikovane od strane odgovarajuće osobe?
- **Mere kontrole-** Proceniti u kojim delovima postojeće mere kontrole mogu da otkazu kao i da li su potrebne dodatne mere kontrole?
- **Dizajn pogona-** Da li je dizajn pogona takav da nema zajedničkih procesnih tokova ili prostorija u kojima se procesi preklapaju? Ili ako nema, da li procedure i mere kontrole mogu uspešno da spreče mešanje?

Ukoliko su svi ovi faktori zadovoljeni, proizvodnja u pogonu u kojem se proizvode više proizvoda može biti prihvatljiva opcija. Ako je odgovor „ne“ ili „nije lako“ na bilo koje od navedenih pitanja, tada treba razmotriti do kog nivoa treba izvršiti razdvajanje.

Mehanički transfer

„Da li se mogućnost mehaničkog transfera kontroliše do određenih bezbednih nivoa?“

Faktori koje treba razmotriti prilikom procene da li su zadovoljeni kriterijumi prihvatljivosti za mehanički transfer su:

- **Proces-** Da li se radi o zatvorenom procesu? Da li materijal može da se raznese po pogonu preko opreme, proizvoda, međuproizvoda, polaznog materijala i osoblja?
- **Procedure-** Da li su uspostavljene procedure i/ili mere kontrole za minimizaciju mehaničkog transfera kao što su procedure presvlačenja pre napuštanja proizvodne prostorije? Da li su uspostavljene procedure i/ili mere kontrole kojima se propisuje? Da li su uspostavljene procedure i/ili mere kontrole kojima se propisuje čišćenje opreme pre

¹³ engl. Mix-Up. Termin se odnosi na mešanje, ali ne u smislu farmaceutske- tehnološke operacije, nego u smislu neželjenog međusobnog mešanja različitih materijala i proizvoda

iznošenja iz proizvodne prostorije? Da li postoje metode kojim se sprečava prenošenje preko obuće ili točkova pokretne opreme?

- **Pogon-** Da li postoje još neki GxP aspekti koji mogu predstavljati rizik? Na primer, da li tokovi ljudi ili materijala u okviru pogona ili neodgovarajuća razlika u pritiscima između proizvodnih zona predstavlja izvor potencijalnog rizika? U tom slučaju neophodna je specifična procena rizika da bi se procenili ovi aspekti.
- **Operativni standardi-** Da li pogon funkcioniše prema standardu koji odgovaraju proizvodnji materijala koji se razmatra? Da li je potrebno specifično znanje? Da li je proizvodnim radnicima i radnicima održavanja potrebna posebna obuka pre početka rada sa tim proizvodom? Da li se zadržavanje vrši samo standardnim metodama inženjerske kontrole ili se koriste i dodatne mere? Da li su te mere odgovarajuće? Ovakva pitanja mogu biti izuzetno značajna u slučaju ugovorne proizvodnje.

Ukoliko su svi ovi faktori zadovoljeni, proizvodnja u pogonu u kojem se proizvode više proizvoda može biti prihvatljiva opcija. Ako je odgovor „ne“ ili „nije lako“ na bilo koje od navedenih pitanja, tada treba razmotriti do kog nivoa treba izvršiti razdvajanje.

Transfer vazduhom

„Da li se mogućnost transfera vazduhom kontroliše do određenih bezbednih nivoa?“

Faktori koje treba razmotriti prilikom procene da li su zadovoljeni kriterijumi prihvatljivosti za transfer vazduhom su:

- **Proces-** Da li je proizvod izložen spoljašnjoj sredini u proizvodnoj prostoriji tokom proizvodnje, transfera ili čekanja? Da li je proces zatvoren i izolovan? Da li materijal može da se raznese?
- **Pogon-** Da li postoje još neki GxP aspekti koji mogu predstavljati rizik? Na primer, da li tokovi ljudi i materijala u okviru pogona ili neodgovarajuća razlika u pritiscima između proizvodnih zona predstavlja izvor potencijalnog rizika? Da li postoje propusnici za ljude i materijal? Ako postoje, da li su odgovarajući za kontrolu kvaliteta vazduhom? U tom slučaju neophodna je specifična procena rizika da bi se ovi aspekti procenili.

Ukoliko su svi ovi faktori zadovoljeni, proizvodnja u pogonu u kojem se proizvode više proizvoda može biti prihvatljiva opcija. Ako je odgovor „ne“ ili „nije lako“ na bilo koje od navedenih pitanja, tada treba razmotriti do kog nivoa treba izvršiti razdvajanje.

Uvođenje novog proizvoda u pogon u kojem se proizvode različiti proizvodi

„Da li se proizvod može uvesti u pogon u kojem se proizvode različiti proizvodi u slučaju da se zahteva specifično namenjivanje pojedinih delova pogona tom proizvodu?“

Prilikom razmatranja visoko opasnih materijala i putem procene proizvodnih zahteva kroz analizu rizika može biti opravdano preispitivanje odluke o potpunom namenjivanju pogona. Odnosno, analiza rizika možda neće pružiti dovoljno uverenja da je proizvodnja u pogonu sa ostalim proizvodima potpuno bezbedna. U takvim slučajevima moguće je razmotriti namenjivanje pojedinih delova ili izdvajanje onih delova procesa za koje je procenjeno da predstavljaju neprihvatljiv nivo rizika:

- **Namenska jedinica/ prostorija u pogonu u kojem se proizvodi više proizvoda-** Namenjivanje jedinice, prostorije ili određenog dela pogona može biti dovoljno za smanjenje rizika povezanih sa čišćenjem i/ili drugim GxP aspektima koji su specifični za dati proces i supstancu.
- **Namenska oprema-** Namena pojedinog suda ili komada proizvodne opreme ili samo pojedinih delova (npr.levak za punjenje, alat za tabletiranje, igle za punjenje) može biti dovoljna da bi se umanjio rizik u pojedinim delovima procesa. Takođe, treba razmotriti i čišćenje, odlaganje i posebno čuvanje tih pojedinih delova opreme.
- **Oprema za jednokratnu upotrebu-** Može biti ekonomičnije da se nakon završetka proizvodnje jednog proizvoda potpuno zamene manji delovi opreme, npr.creva za punjenje, filteri, staklene posude što je posebno značajno u proizvodnji biotehnoloških lekova. Ipak, i u ovom slučaju neophodno je razmotriti zahteve za čišćenje/ dekontaminaciju i posledice odbacivanja iskorišćenih delova. Koji je način transporta i odbacivanja delova? To sve treba da bude predmet nove, specifične analize rizika.

Izolacija kontaminirane opreme: *“Da li se kontaminirana oprema može izolovati kako bi se sprečila unakrsna kontaminacija drugih delova pogona.“*

U slučajevima kada je procenjeno da jedan deo (ili određeni manji broj delova) procesne opreme zahtevaju namenu, zbog toga što kriterijumi za čišćenje ne mogu da se zadovolje, ipak je potrebno razmotriti i čišćenje i odlaganje između dve upotrebe ovih namenskih delova opreme. Tom prilikom treba proceniti: da li ta određena oprema može da se dekontaminira i bezbedno odloži kako ne ni predstavljala moguć rizik za unakrsnu kontaminaciju kada nije u upotrebi? Da li bi se skladištila u pogonu ili na nekom drugom mestu? Da li bilo koja od opcija predstavlja novi rizik?

5.1.2. Razmatranje faktora koji se tiču bezbednost na radu i industrijske higijene

Prikupljanje informacija o opasnosti

Kriterijumi prihvatljivosti i za industrijsku higijenu kao i za GMP aspekte izvode se iz dostupnih tehnoloških ili kliničkih opdataka. Za svaki od aspekata unakrsne kontaminacije treba primentiti naučno zasnovan pristup i jasne metode za procenu potencijalnih izlaganja. OEL se obično koristi kao kriterijum za procenu kontaminacije na radnom mestu

Procena stepena izlaganja Stepenn izlaganja se razlikuje u zavisnosti od toga kako se materijalom rukuje u toku procesa, kao i od organizacije pogona u kom se proces odvija. Rizik je funkcija i opasnosti i izlaganja. Procena verovatnoće izlaganja je ključni element procesa upravljanja rizikom, a faktori koje treba tom prilikom razmotriti su:

- **Za koga izlaganje predstavlja rizik?**
Radnici na liniji, radnici održavanja, sve osoblje u tom sektoru ili QA osoblje koje vrši uzorkovanje.
- **Koji faktori mogu da utiču na izlaganje?**
Da li je u pitanju prah? Da li je tečnost? Da li se radi o zatvorenom ili otvorenom procesu? Koliko dobro je osoblje obučeno?
- **Koji su putevi izlaganja?**
Inhalacija, ingestija ili permeacija preko kože?
- **Kada je najverovatnije da će doći do izlaganja?**

Da li su radnici direktno uključeni u proces prilikom uzorkovanja, zastoja, čišćenja ili promene proizvoda?

Kontrola izlaganja

„Da li se izlaganje kontroliše na odgovarajući način?“

Treba pregledati dostupne podatke u cilju procene koliko uspešno se izlaganje kontroliše:

- **Da li postoji iskustvo sa materijalom koji se razmatra?**
Da li su prijavljeni neki neželjeni efekti? Da li je zbog prirode materijal (npr.vlažan, zgrudvan, čvrst) ili procesa (npr.zatvoren) očigledno da izlaganje nije veliko?
- **Da li postoje neki pouzdani podaci?**
Da li su dostupni rezultati monitoringa? Da li postoji neki sličan ili identičan proces u drugom pogonu?

Vrste kontrolisanih mera koje se primenjuju treba da su proporcionalne stepenu rizika i takođe ih treba sagledati u kontekstu svih zahteva proizvodnog procesa. Na primer, ukoliko bi određena primenjena mera inženjerske kontrole otežavala intervencije prilikom zastoja i kvara u toku procesa ili ako bi čišćenje postalo zahtevano toliko da utiče na plan i dinamiku proizvodnje u okviru pogona.

Izmene procesa

„Da li su eliminacija, zamena ili izmena procesa moguće?“

Kako je često veoma teško uvesti izmene procesa ili formulacije kod već razvijenog proizvoda, šansa da se smanji mogućnost izlaganja na ovaj način postoji, ukoliko se razmotri u ranim fazama razvoja proizvoda. Primeri kod kojih se ovo pokazalo efektivnim su:

- Zamena procesa direktne kompresije procesom vlažne granulacije u proizvodnji tableta;
- Uvođenje filmovanja kod tableta u cilju smanjenja rizika izlaganja tokom faze pakovanja;
- Formulacija kapsula sa tečnim/ polučvrstim punjenjem, pre nego formulacija konvencionalnih tableta ili kapsula punjenih prahom.

Svaki od ovih primera odnosi se samo na pojedini korak u celom procesu, a mogućnost izlaganja može i dalje postojati u nekim od ostalih koraka proizvodnog procesa.

Izbor mera inženjerske kontrole

Kada su faktori procenjeni, mogu se razmotriti odgovarajuće mere kontrole. Treba uspostaviti odgovarajući sistem kontrole i pri tome treba razmotriti i faktore kao što su cena, izvodljivost, ergonomija, mogućnost čišćenja i mogućnost neuspeha, odnosno koje korake treba preduzeti ukoliko se mere kontrole pokažu neuspešnim.

Nivo rizika od izlaganja

„Da li je rizik od izlaganja još uvek previše visok?“

Šta treba preduzeti ako je i pored primenjenih mera kontrole za smanjenje izlaganja rizik i dalje visok i nije prihvatljiv? Da li je racionalno da se uvede sekundarni sistem, kao što je sistem ekstrakcije, da bi se mogućnost izlaganja smanjila do prihvatljivog nivoa?

Da li je prihvatljiva redovna upotreba zaštitne opreme- PPE ako su aktivnosti kratkotrajne? Takva rešenja treba razmotriti sa radnicima, menadžmentom i stručnjacima za bezbednost i zaštitu na radu. U nekim slučajevima, radnicima više odgovara upotreba zaštitne opreme umesto postavljanja fiksnih barijera koje otežavaju izvođenje procesa sa ergonomskog aspekta.

Postupanje u slučaju otkaza sistema

Šta se dešava ukoliko sistem primarnog zadržavanja otkáže? Da li postoje znanja o ograničenjima pod kojima je otkaz sistema prihvatljiv? Sve ovo treba proceniti tokom analize rizika:

- Koje delove sistema treba popraviti, na koji način i čija je to odgovornost?
- Šta je neophodno od infrastrukture? Na primer:
 - Da li treba obezbediti zaštitnu opremu?
 - Koje dodatne prostorije zahteva uvođenje zaštitne opreme: prostorije za presvlačenje, magacine?
 - Da li su potrebni posebni sistemi za vazduh prilikom upotrebe zaštitne opreme?

Sekundarna zaštitna oprema

„Da li je neophodna sekundarna zaštitna oprema?“

Upotreba sekundarne zaštitne opreme, kada je dostupna, treba da bude racionalna, a svi mogući slučajevi upotrebe dobro procenjeni i dokumentovani. Da li se koristi kao dodatna mera primarnim merama kontrole u cilju smanjenja izlaganja do prihvatljivih nivoa? Ili se koristi samo u slučaju nezgode?

6.0. PROCENA RIZIKA

Procena rizika prema ICH Q9 [2] obuhvata tri osnovna koraka (**Slika 1.**), a svaki od njih pomaže u odgovoru na tri osnovna pitanja:

1. Identifikacija rizika- Šta može poći naopako?
2. Analiza rizika- Koja je verovatnoća da će nešto poći naopako?
3. Ocena rizika- Koje su posledice rizika (ozbiljnost)?

U okviru procene rizika treba razmotriti najvažnije aspekte procesa upravljanja rizikom kvaliteta. Ukoliko se rizici ne identifikuju, ne analiziraju i ne procene ispravno, odluke o tome kako treba upravljati rizikom neće biti odgovarajuće.

Kriterijumi za procenu prihvatljivosti rizika od unakrsne kontaminacije i izlaganja radnika se razlikuju, iako su procene i GxP i industrijske higijene međusobno povezane pošto im je polazna osnova zajednička- raspoloživi toksikološki podaci. Takođe, primena i interpretacija kriterijuma u procesu procene rizika se razlikuje.

Tokom procesa procene rizika treba razmotriti da li realno postoje „mogući putevi“ koji vode ka povećanom riziku od izlaganja. Pri tom, treba odgovoriti na kritična pitanja kao što su:

- Da li može doći do unakrsne kontaminacije putem vazduha? Na primer, da li proizvod A može biti direktno distribuiran preko sistema ventilacije ili resuspendovan u vazduhu u proizvodnoj prostoriji/ odeljenju/ pogonu tako da se nađe u proizvodu B ili na kontaktnim delovima opreme koja se koristi u proizvodnji proizvoda B?

- Da li se kontaminacija dešava u tolikom stepenu da je ADE vrednost za proizvod A prekoračena i da li postoji mogućnost da pacijent dobije kontaminiran proizvod B?
- Da li je moguće da se proizvod koji je nataložen na opremi ili koji se nalazi na radnim površinama redisperguje kroz vazduh na taj način da izlaganje takvom okruženju predstavlja rizik za radnike, putem inhalacije?

Procenu „mogućih puteva“ treba izvršiti za svaki slučaj pojedinačno u okviru celokupne procene rizika, a ovi putevi se međusobno razlikuju kada se radi o pacijentima ili radnicima.

Za zaključak procene rizika, rizik treba da bude izražen kvantitativno ili kvalitativno u zavisnosti od dostupnih podataka iz tri osnovna koraka procene rizika.

Zaključke treba primeniti prilikom donošenja odluke da li prihvatiti rizik ili ga redukovati u okviru koraka kontrole rizika.

7.0. IDENTIFIKACIJA RIZIKA

Korak identifikacije rizika počinje kvalitativnim opisom opasnosti. Za tu svrhu treba izvršiti pregled svih dostupnih podataka kako bi se odgovorilo na pitanje: „Šta može poći naopako?“. Prvi korak u procesu procene rizika takođe podrazumeva i identifikaciju mogućih posledica. Značaj ovog koraka je u tome što predstavlja uvod u naredne korake analize rizika i procene rizika koji zatim vode do uspostavljanja odgovarajuće kontrole izlaganja i upravljanja rizikom.

7.1. DEFINICIJA OPASNOSTI

ICH Q9 [2] definiše opasnost kao potencijalni izvor štete i takođe uključuje i ozbiljnost štete prilikom definisanja rizika. U analizi rizika od unakrsne kontaminacije, opasnost se definiše kao svojstvo supstance da prouzrokuje neželjene efekte, npr. kod pacijenata koji su izloženi kontaminantu u trgovima preko drugog farmaceutskog proizvoda. Supstance koje se najčešće razmatraju su:

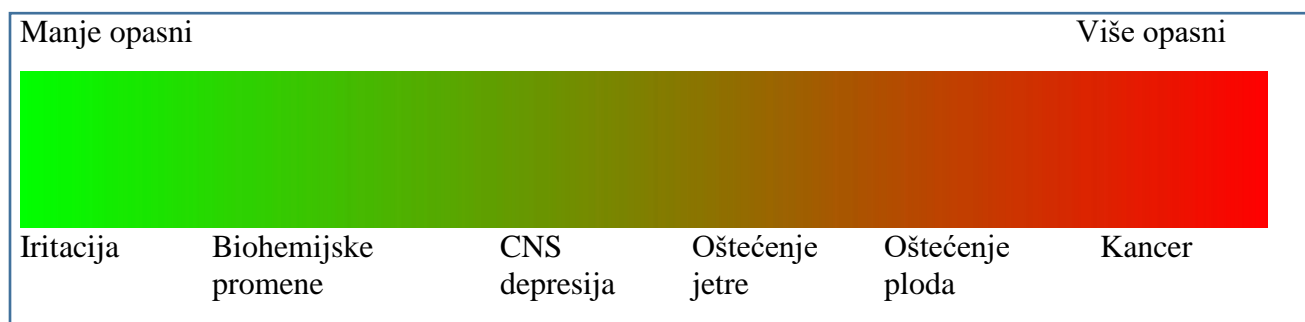
- Aktivne farmaceutske supstance
- Ekscipijensi
- Rastvarači
- Međuproizvodi

Takođe, mogu se razmatrati i druge supstance kao što su nečistoće, nusproizvodi i razgradni produkti. Svaka supstanca ima određeni svojstveni potencijal da izazove neželjene efekte (npr. toksičnost)- efekte koji su uglavnom dobro dokumentovani za aktivne supstance, ali uglavnom nepoznati za ostale supstance.

7.2. OPASNOST I ODREĐIVANJE PRIORITETA U PROCENI RIZIKA

U zavisnosti od prirode pojedine supstance (**Slika 3.**), njenog mehanizma dejstva i jačine, farmakološko- toksikoloških limita, kao što je ADE, mogu se uspostaviti različite skale za procenu. Preporuka je da se sve farmaceutske supstance ocene bez obzira na jačinu kako bi se osigurala bezbednost pacijenata. Posebnu pažnju treba obratiti na supstance sa najnižim limitima izlaganja jer je najčešće takve supstance najteže kontrolisati, a posledice izlaganja mogu biti najopasnije.

Uglavnom su potrebne posebne mere kontrole da bi se izlaganje ovim supstancama održavalo na prihvatljivom nivou. Ovakve kvalitativne skale za procenu i uspostavljanje prioriteta predstavljaju korisne alatke u sveobuhvatnoj kvantitativnoj proceni rizika.



Slika 3. Priroda opasnosti

Jedan od pristupa je primena uspostavljenih kriterijuma za procenu najopasnije supstance u pogonu. U nekim farmaceutskim kompanijama razvijeni su takvi kriterijumi prema kojima se supstanca ocenjuje u skladu sa kategorijama koje su navedene u različitim GxP vodičima i smernicama, kao što su: „određeni steroidi, određeni antibiotici, određeni citostatici i druge visoko aktivne supstance.“ Dok druge farmaceutske kompanije koriste sisteme kontrolnih skala za kategorizaciju supstanci i svrstavanje u kategorije rastuće opasnosti na osnovu njihovih farmakoloških i toksikoloških svojstava.

Za identifikaciju visoko opasnih supstanci mogu se primeniti kriterijumi koji predstavljaju samo jedan od aspekta celokupnog pristupa upravljanju rizikom. Ocena supstance kao opasnog leka ne mora odmah da podrazumeva i stroge mere kontrole (npr. namenski pogon) samo zato što je time ona samo identifikovana kao **opasnost**. Treba prvo izvršiti kompletnu analizu pre donošenja zaključka i sprovođenja određenih mera kontrole.

Kriterijumi za identifikaciju opasnosti supstance i određivanje prioriteta u procenu rizika su:

1. Genotoksične supstance za koje je poznato ili za koje postoji velika verovatnoća da mogu biti kancerogene za ljude;
2. Supstance koje deluju na reproduktivne organe i na rast i razvoj u niskim dozama;
3. Supstance koje mogu delovati toksično na određene organe, koje izazivaju anafilaksu ili koje mogu prouzrokovati bilo koje drugo ozbiljne neželjene efekte u niskim dozama.

8.0. ANALIZA RIZIKA

ICH Q9 [2] definiše analizu rizika kao procenu rizika od identifikovane opasnosti (**Slika 1.**) kako je opasnost nerazdvojiv deo svake aktivne supstance, potrebno je utvrditi promenljivi stepen izlaganja opasnosti, kako kvantitativno, tako i kvalitativno i u odnosu na to odrediti stepen rizika. U okviru analize rizika treba sagledati moguće načine izlaganja kao što su: **mešanje, zaostatak na opremi**¹⁴, **mehanički transfer i transfer vazduhom**- za proizvod, kao i **inhalacija, dermalni kontakt, ingestija i mehanički transfer**- za radnike, pri tome odgovarajući na pitanje „Šta može

¹⁴ engl. Retention

poći naopako?“ Identifikovanu opasnost treba proanalizirati kako bi se odgovorilo i na sledeća pitanja:

- „Koja je verovatnoća da će nešto poći naopako?“
- „Kakve su posledice (kolika je ozbiljnost)?“
- „Da li se greške mogu detektovati?“

8.1. HOLISTIČKI PRISTUP ANALIZI RIZIKA

U proizvodnji lekova potrebno je ispuniti brojne i različite zahteve, a poneki mogu biti i međusobno suprotstavljeni npr. unakrsna kontaminacija (fokus na bezbednost pacijenta), industrijska higijena (fokus na bezbednost radnika), bezbednost samog procesa itd. Stoga za efektivnu analizu rizika neophodno je široko poznavanje i razumevanje procesa u cilju postizanja ravnoteže između različitih zahteva.

Za takav jedan sveobuhvatan, holistički pristup neophodan je multidisciplinarni tim stručnjaka koji je sastavljen od onih koji dobro poznaju opasnost materijala, ali i proizvoda i procesa:

- Toksikolozi;
- Stručnjaci za industrijsku higijenu;
- Inženjeri;
- Menadžeri kvaliteta;
- Radnici;
- Nezavisni konsultanti.

Kao što je već pomenuto ukoliko određene supstance predstavljaju veću opasnost nije obavezno da će i potencijal izlaganja biti veći, kao i da rizik od izlaganja visoko opasnim supstancama ne znači uvek da ga je teže kontrolisati. Potencijal izlaganja ne mora da bude isti za istu supstancu i isti proizvodni proces na različitim lokacijama, jer mnoge promenljive utiču na to. Između ostalog, čak i na ponašanje radnika i poštovanje propisanih procedura.

8.2. KVALITATIVNA I KVANTITATIVNA ANALIZA RIZIKA

Analiza rizika treba da sadrži kako kvalitativne tako i kvantitativne procese u cilju uspostavljanja veza između verovatnoće pojave i ozbiljnosti štete. Različiti alati i metode koji su korišćeni, pregled procesa i zaključci o riziku treba da budu jasno dokumentovani i saopšteni unutar kompanije.

Kvalitativna analiza rizika je proces kojim se procenjuje rizik od izlaganja i uspostavljaju prioriteta za dalje kvantitativne analize. Rezultati prve kvalitativne analize treba da pokažu u kom pravcu treba usmeriti dalja ispitivanja. Postoje različiti formati i šeme za izvođenje i dokumentovanje ovih analiza. Neki od njih su:

- Dijagrami toka;
- Ček liste;
- Mape procesa;

- Rangiranje i filtriranje rizika;
- Dijagrami uzroka i posledica.

Robustna kvalitativna analiza rizika treba da obuhvati sledeće:

- Opis opasnosti koristeći dostupne informacije o supstanci (ADE vrednost, OEL ili dokumentaciju o limitima);
- Fizičke karakteristike aktivne supstance;
- Definisane procesne operacije koje se procenjuju, uključujući i čišćenje opreme;
- Posmatranje operacija i razgovor sa osobljem, održavanjem i inženjerima;
- Pregled sličnih postojećih procesnih operacija, podataka od dobavljača ili prikupljanje podataka o farmaceutskom procesu i proizvodu;
- Profil mogućeg izlaganja uključujući moguće puteve i izvore, specifične aktivnosti, odnosno procesnu opremu;
- Proveru funkcionisanja postojećih kontrolnih mera.

Tim za procenu treba da sagleda i stručno proceni razumevanje rizika, regulative, učestalost izlaganja i odredi u kom stepenu i kojim redosledom su potrebne dodatne analize. Na osnovu rezultata kvalitativne analize rizika može postojati potreba za izvođenjem kvantitativne analize uključujući prikupljanje i procenu podataka i njihovo ocenjivanje u odnosu na definisane kriterijume prihvatljivosti. Kvantitativna analiza procesa pruža objektivnu i empirijsku osnovu za procenu potencijala rizika. Za ovaj korak procene procesa može biti potrebno prikupljanje uzoraka pomoću kojih mogu da se odrede mogući putevi izlaganja, kao i mogućnost migracije farmaceutskog proizvoda o reziduama koje zaostaju na površini nakon čišćenja i rezultata čestičnog monitoringa vazduha koriste se odgovarajuće statističke analize pomoću kojih se određuju Process Capability Index (Cpk)- indeks kapabilnosti procesa ili Process Performance Index (Ppk)- indeks performansi procesa. Pomoću ovih indeksa može se kvantitativno odrediti u kojoj meri postoji rizik po pacijenta u odnosu na prisutne rezidue u proizvodu.

Nakon pregleda analize rizika, opreme, odnosno procesnih koraka za koje se smatra da su kritični treba kompletno oceniti pomoću definisanih kontrolnih procedura koje uključuju statistički zasnovane metode uzorkovanja.

8.3. PUTEVI UNAKRSNE KONTAMINACIJE

Putevi unakrsne kontaminacije u okviru farmaceutskih procesnih aktivnosti prema redosledu važnosti navedeni su na **Slici 4**.

<i>Rizik od unakrsne kontaminacije i rizik po izlaganje radnika</i>	
<i>Proizvod</i>	<i>Radnik</i>
<i>Mix Up</i> <i>Mešanje API, proces, jačina, obeležavanje...</i> <i>Retencija</i> <i>Prenos preko kontaktnih površina, prekoračenje limita čišćenja</i>	<i>Inhalacija</i> <i>Preko kože</i>
<i>Mehanički transfer</i> <i>Prenošenje jednog proizvoda u drugi preko odela i opreme</i> <i>Transfer vazduhom</i> <i>Sedimentacija aerosola iz jednog proizvoda u drugi</i>	<i>Ingestija</i> <i>Slučajan unos</i> <i>Preko oštećenja na koži</i>

Slika 4. Rizik od unakrsne kontaminacije i rizik po izlaganje radnika

8.3.1. Mešanje

Regulatorna tela najčešće navode mešanje kao jedan od najčešćih razloga za povlačenje proizvoda sa tržišta. U ISPE vodiču pod pojmom mešanje podrazumeva se kontaminacija do nebezbednih nivoa jednog proizvoda drugim. Najveći rizici od mešanja najčešće su posledica GxP nedostataka i ljudskih grešaka kao što su greške usled nepoštovanja procedura ili nedostatka samog sistema (npr. neodgovarajuće obeležavanje materijala). Potencijalni rizik od unakrsne kontaminacije je naravno veći ukoliko se dva ili više proizvoda proizvode u istom pogonu, čak i u slučaju kampanjske proizvodnje.

Prilikom analize rizika za utvrđivanje potencijalnih izvora unakrsne kontaminacije potrebno je izvršiti i pregled osnovnih GxP zahteva u cilju osiguranja da uspostavljeni sistem obezbeđuje da se mešanje neće javiti, a to su:

- Označavanje i status materijala i proizvoda;
- Označavanje statusa opreme i pogona;
- Ulazna kontrola materijala i proizvoda;
- Tokovi procesa i bebednosti tokom rukovanja i skladištenja materijala.

Mešanje kao posledica ljudske greške može se javiti zbog faktora kao što su:

- Obuka radnika i razumevanje zahteva procesa;
- Ergonomski zahtevi procesnih aktivnosti nasuprot sposobnosti radnika;
- Lokalno okruženje- osvetljenje, buka i grejanje;

- Uposlenost radnika (previše posla ili dosađivanje);
- Do kog stepena se aktivnosti obavljaju rutinski;
- „Mentalitet i kultura“- da li se inovacija procedura obeshrabruje;
- Mogućnost pojave grešaka;

Postojanje više procesa u zajedničkom pogonu sa zajedničkim tokovima predstavlja povećan rizik od mešanja proizvoda, a taj rizik je još veći ukoliko postoji mogućnost pojave greške u procesima upravljanja materijalima. Prilikom procene rizika od mešanja unutar procesa treba razmotriti:

- Ukrštanje tokova procesa;
- Zajedničke prostorije za razmeravanje;
- Zajednička skladišta i prostorije za rezervne delove.

8.3.2. Retencija, zaostatak rezidua

Retencija se definiše kao zaostajanje materijala na površinama koje su u direktnom kontaktu sa proizvodom i prenos iz jednog proizvoda u drugi preko zajedničke opreme. Faktori koji utiču na retenciju odnose se na efektivnost postojećih procedura čišćenja, kao i njihovo poštovanje od strane radnika. Razvoj sistema i procedura čišćenja su stoga veoma važne i značajne teme u farmaceutske industriji.

Procedure čišćenja treba da su uspostavljene tako da se postiže efikasno čišćenje kada se određeno sredstvo za čišćenje primeni pod određenim uslovima. To zahteva dobro poznavanje supstance i mogućnosti da se tokom procesa čišćenja oprema uspešno očisti nakon njene proizvodnje. Studije treba da pokažu kako treba uspostaviti proceduru čišćenja za uspešno uklanjanje određene supstance, koja su sredstva za čišćenje neophodna u odnosu na materijale i površine koje se čiste. Procesi čišćenja koji su optimizovani izborom najpogodnijeg sredstva za čišćenje i odgovarajućih parametara čišćenja predstavljaju najsigurnije sredstvo za kontinuirano uklanjanje rezidua proizvoda do nivoa koji predstavljaju najmanji mogući rizik. I same procedure čišćenja treba pre primene podvrgnuti proceni rizika kako bi se identifikovali i procenili mogući nedostaci, a same procedure čišćenja, ukoliko je neophodno, unapredile i učinile pouzdanijim i robustnijim.

Ukoliko se u toku proizvodnog procesa koriste materijali koji se teško čiste, bilo da se formira vlažna, lepljiva masa, bilo da se osuše i formiraju kompaktnu masu na površini, potrebno je pažljivo razmotriti procedure čišćenja. Za procenu rezidua na opremi potrebno je sagledati sledeće:

- Upotreba opreme sa velikom površinom u kontaktu sa proizvodom;
- Učestalost promene proizvoda i čišćenja;
- Sve moguće nekontaktne delove u koje proizvod može da migrira (zaptivači, zatvarači, osovina za mešanje i dr.);
- Izgrebane ili nepolirane površine sa kojima je proizvod u kontaktu;
- Odvode;
- Kompatibilnost materijala i procesa sa izabranim sredstvima za čišćenje (npr. jake kiseline, rastvarači).

Faktori koji utiču na povećan nivo rezidua su:

- Procesi koji uključuju stvaranje lepljivih ili sasušanih ostataka koji se teško čiste;
- Upotreba materijala koji se slabo rastvaraju ili peru određenim sredstvima za čišćenje;

- Veoma viskozni ili veoma gusti materijali otporni na turbulentno pranje;
- Materijali koji reaguju sa medijumima za čišćenjem posebno sa vodom, na niskim ili visokim temperaturama, formirajući čvrste i lepljive gel mase.

8.3.3. Mehanički transfer

Mehanički transfer podrazumeva sve puteve kojim se materijal može preneti u proizvod sa kontaminiranih površina koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom. Tu spada kontaminacija površina koje su u kontaktu sa proizvodom preko kontaminiranih površina (npr. u prostorijama za čišćenje opreme), kontakt proizvoda sa površinama kao što su odela i rukavice radnika i slično. Veliki problem sa ovakvim putevima kontaminacije je nedostatak kontrole kontaminiranih delova.

Faktori rizika za mehanički transfer povezani su sa:

- Prenosom materijala na površine;
- Kontaktom površina sa proizvodom;
- Otpuštanjem materijala sa kontaminirane površine u proizvod.

Faktori od kojih zavisi izlaganje mehaničkim transferom:

- Upotreba zajedničkih prostorija gde je segragacija procesa i opreme loša (npr. prostorije za pranje gde postoji mogućnost istovremenog prisustva i čiste i prljave opreme iz različitih procesa);
- Upotreba zajedničkih prostorija za presvlačenje;
- Površinski kontakt (npr. struganje, premazivanje ili brisanje proizvodne opreme);
- Upotreba zajedničke opreme kao što su npr. alati ili zajednički rezervni delovi za različite procese.

Upotreba određene opreme može dovesti do toga da radnici ili pokretna oprema budu kontaminirani. Ukoliko nema tekućih procedura dekontaminacije, ova kontaminacija se može preneti u druge delove pogona. U takvim slučajevima treba razmotriti:

- Ručne, otvorene procese;
- Specifičnosti i pozicioniranje procedura dekontaminacije za radnike i opremu;
- Puteve kretanja radnika i opreme kroz pogon, posebno u slučaju kada su putevi kretanja proizvoda zajednički.

8.3.4. Transfer vazduhom

Transfer vazduhom podrazumeva formiranje aerosola koji se prenose u druge prostorije gde se može nataložiti u značajnim količinama na drugom izloženom proizvodu. Aerosol predstavlja suspenziju sitnih čestica ili raspršenih čestica tečnosti u gasu, najčešće vazduhu. Ovo predstavlja mnogo veći rizik za radnike nego za drugi proizvod. Opasnost po radnike je od direktne inhalacije, dok su proizvodi obično razdvojeni fizičkim barijerama, propusnicima i hodnicima.

Hemijski kontaminanti nemaju potencijal za proliferaciju kao što je to u slučaju mikrobiološke kontaminacije. Generalno, potencijal kontaminacije vazduhom je uglavnom manji i predstavlja manji rizik za kontaminaciju proizvoda iznad ADE limita nego drugi putevi kontaminacije, kao što su mešanje i retencija.

Faktori koji utiču na stvaranje aerosola i potom taloženje odnose se na karakteristike supstance, tip procesa i ponašanje radnika. Neka od pitanja koja mogu biti od pomoći prilikom procene da li je moguća kontaminacija, kao što su mešanje i retencija.

Faktori koji utiču na stvaranje aerosola i potom taloženje odnose se na karakteristike supstance, tip procesa i ponašanje radnika, neka od pitanja koja mogu biti od pomoći prilikom procene da li je moguća kontaminacija vazduhom i kojim putem su:

- Da li se tokom procesa formira stabilan aerosol?
- Da li se stabilan aerosol može preneti do pozicije gde se može deponovati na drugom proizvodu u kritičnoj količini? Da li je proizvod izložen aerosolu tako da može doći do ozbiljne unakrsne kontaminacije (npr. iznad ADE vrednosti za proizvod koji se nalazi u aerosolu)?

Karakteristike procesa koje povećavaju rizik od unakrsne kontaminacije putem vazduha su generisanje stabilnog aerosola u značajnoj količini, mogući putevi transfera i izlaganje kontaminiranog procesa materijalu koji se taloži i deponuje. Na primer, kontaminacija putem vazduha zatvorenog sistema je malo verovatna, dok je kontaminacija vazduhom otvorenog suda sa velikom otvorenom površinom u otvorenom pogonu sa više različitih proizvoda veoma kritična.

U svaku analizu rizika treba uključiti i analizu bezbednosti i efektivnosti dizajna zadržavanja¹⁵ aerosola, prikupljanje i odstranjivanje aerosola koji se stvara tokom proizvodnog procesa.

U okviru analize rizika treba razmotriti i sledeće značajne aspekte rizika od unakrsne kontaminacije:

- Otvoreni procesi i izvori kontaminacije i kontaminiranog proizvoda;
- Loše zatvorena procesna oprema i pritisci koji mogu dovesti do neželjenog transfera;
- Transfer materijala iz ili u proces putem oštećenih ili loše zatvorenih spojnica;
- Međusobna udaljenost različitih procesnih tokova.

Procesni materijali koji se prenose u obliku aerosola moraju imati određene fizičke karakteristike kako bi se stabilan aerosol održao u određenom vremenskom periodu. Neke od najvažnijih su:

- Sadržaj vlage;
- Viskozitet i površinski napon;
- Čestična raspodela;
- Oblik čestica;
- Gustina;
- Naelektrisanje.

Sve ove karakteristike u kombinaciji predstavljaju svojstvo materijala da ostane suspendovan u vazduhu određeni period u obliku aerosola.

¹⁵ engl. Containment

8.4. VEROVATNOĆA POJAVE RIZIKA

Analiza rizika koja je dizajnirana tako da identifikuje verovatnoću pojave unakrsne kontaminacije treba da u datim proizvodnim uslovima sistematično i sveobuhvatno analizira sve moguće pojave kontaminacije. Analizu treba preispitati u sledećim slučajevima:

- U okviru dizajn kvalifikacije svakog novog ili rekonstruisanog pogona, odnosno opreme;
- Prilikom uviđenja novih proizvoda ili izmena u procesu ili opremi;
- Kao deo svake relevantne kontrole izmena;
- Kao deo redovnog pregleda procesa upravljanja rizikom.

Mogući slučajevi kada verovatnoća pojave greške može biti povećana, što svakako znači da oni treba da budu uključeni u analizu su:

- Ručno vođeni procesi;
- Iskustveno nerobustni procesi ili oprema;
- Specifični delovi procesa (početak izrade šarže, proizvodnja nove šarže, početak nove smene, intervencije održavanja);
- Novo i neobučeno osoblje.

8.4.1. Procesne aktivnosti

Odgovarajuća primena GxP smernica generalno osigurava da se većina procesa adekvatno kontroliše u pogledu unakrsne kontaminacije i zadržavanja. Neophodno je izvršiti analizu proizvodnog procesa kako bi se identifikovali i procenili svi mogući putevi izlaganja.

Operativni status- montaža, operacija, čišćenje, zastoji

Sistem koji kontroliše izlaganje proizvoda i radnika treba da je stalno u funkciji. Mnogi procesi se procenjuju u pogledu performansi zadržavanja¹⁶ tokom optimalnih uslova, kao na primer tokom FAT (Factory Acceptance Testing) pri čemu se ne uzimaju u obzir sledeći slučajevi, koji su deo redovnih proizvodnih aktivnosti:

- Montaža;
- Operacija;
- Intervencije zbog korekcija, određivanje završne tačke, struganje radi iskorišćenja, uzorkovanje za uniformnost;
- Zastoji, kao što je kvar opreme;
- Demontaža;
- Čišćenje.

Treba proceniti svaki proizvodni korak kako bi se utvrdilo da ne predstavlja značajan potencijal za izlaganje. Prilikom procene treba utvrditi da li se sve neophodne i redovne aktivnosti mogu izvršiti tako da ne predstavljaju rizik od neprihvatljivog stepena izlaganja.

¹⁶ engl. Containment

Pregled mogućih puteva izlaganja u okviru procesa

Određeni proces poseduje veliki broj svojstava od kojih svako može da ima manji ili veći uticaj na rizik od unakrsne kontaminacije preko jednog ili više puteva izlaganja.

Najvažniji faktori za procenu su:

- Step en do kog se otvoreno rukuje opasnom supstancom (npr. Ručno razmeravanje);
- Energija u smislu brzine, pritiska i temperature u procesu kojom se može kreirati prenosiv aerosol, npr.:
 - Mlevenje;
 - Mikronizacija;
 - Mešanje;
 - Atomizacija;
 - Fluidizacija;
 - Intezivno mešanje;
 - Kompresija
- Transfer: ponavljanje operacija punjenja i pražnjenja kroz otvorene spojnice predstavlja moguć put oslobađanja materijala, i što je veći transfer neophodan, veći je i potencijalni rizik.
- Ponašanje zaposlenih ili poštovanje standardnih operativnih procedura; sistem koji se u velikom stepenu oslanja na tehniku ranika više je podložan odstupanjima.
- Učestalost: što se češće proces izvodi, veći je rizik od oslobađanja materijala ili od serijskog oslobađanja materijala koji se brzo uklanja ili se nivo materijala uvećava tokom ponovljenih manjih emisija tokom kojih nema uklanjanja materijala.
- Nivo: faktori koji utiču na količinu oslobođenog materijala uključujući opreznost radnika (ručno punjenje količine od 100 kg zahteva drugačiji pristup od razmeravanja količine od 100 g) i ukupnu količinu materijala za koju postoji mogućnost oslobađanja u vazduh ili veličinu površine koja može biti kontaminirana u određenom stepenu, direktnim kontaktom;
- Poznavanje opreme koja se koristi, načina njenog funkcionisanja i performansi.

Manja kontaminacija	Aktivnost	Veća kontaminacija
<p style="text-align: center;"><i>Zatvorena</i> <i>Manja energija/brzina</i> <i>Manja Δp/ temperatura</i> <i>Nema</i> <i>Dobra</i> <i>Ne zavisi</i> <i>Rutinski</i> <i>Kratko</i> <i>Jedna operacija</i></p>	<p style="text-align: center;"><i>Operacija</i> <i>Proces</i> <i>Pritisak</i> <i>Transfer</i> <i>Obuka</i> <i>Veštine</i> <i>Vrsta rada</i> <i>Trajanje</i> <i>Frekvencija</i></p>	<p style="text-align: center;"><i>Otvorena</i> <i>Veća energija/brzina</i> <i>Veća Δp/ temperatura</i> <i>Višestruk</i> <i>Loša</i> <i>Visoka zavisnost</i> <i>Nerutinski</i> <i>Dugačko</i> <i>Više operacija</i></p>

Slika 5. Pregled faktora procesa koji utiču na rizik od unakrsne kontaminacije

8.4.2. Neprocesne aktivnosti

Upravljanje otpadom

Analiza rizika treba da obuhvati sve aspekte upravljanja otpadom kako bi se osiguralo da se prljavim odelima, sredstvima za jednokratnu upotrebu (npr. maske, rukavice i filteri) i otpadom materijala i proizvoda upravlja na odgovarajući način kako bi se umanjio potencijal od unakrsne kontaminacije. U zajedničkim prostorijama, kao što su prostorije za čišćenje, mogu se istovremeno naći i prljava i čista oprema iz različitih tokova procesa, pa prostorije ovakvog tipa treba da budu predmet posebnog i pažljivog razmatranja.

Planirano i neplanirano održavanje

Sve aktivnosti planiranog održavanja treba detaljno pregledati kako bi se identifikovali potencijalni putevi unakrsne kontaminacije. Neke od aktivnosti planiranog održavanja mogu se sprovesti izvan normalnih proizvodnih aktivnosti i od strane osoblja koje nije direktno uključeno u proizvodnju. U svakom slučaju, planirano održavanje je redovna i neophodna aktivnost, ali istovremeno i aktivnost koja potencijalno može povećati rizik od unakrsne kontaminacije.

Pregled aktivnosti planiranog održavanja treba najmanje da obuhvati sledeće aspekte kako bi se utvrdilo da li može da predstavlja rizik od unakrsne kontaminacije:

- Vrsta održavanja (npr. gašenje sistema klimatizacije i ventilacije);
- Učestalost aktivnosti održavanja (dnevno, nedeljno, godišnje);
- Status proizvodnje u toku izvođenja planiranog održavanja (npr. da li je prostorija „čista“ ili „prljava“);
- Postojanje odobrenih procedura za izvođenje planiranog održavanja;
- Odgovarajuća obuka osoblja koje izvodi planirano održavanje;
- Verovatnoća raspiranja praha tokom održavanja (npr. pražnjenje lokalnog odsisa i usisivača).

Mnogo je teže predvideti kako će neplanirano održavanje uticati na mogućnost pojave unakrsne kontaminacije. Ključni aspekti koje treba razmotriti su kakve su procedure upravljanja kao i kontrolni sistemi na mestu izvođenja neplaniranog održavanja u odnosu na rizike koji se mogu predvideti. Na primer, nivo kontrole neplaniranog održavanja mora biti veći u slučajevima visoko opasnih proizvoda. Zbog toga je neophodno napraviti pregled neplaniranih događaja i intervencija kako bi se unapred definisalo postupanje u slučaju neplaniranog održavanja čime se omogućava da se izbegne rizik od unakrsne kontaminacije. Iz toga mogu prosteći i specifične procedure za neke veće intervencije, kao na primer u slučaju otkaza sistema ventilacije i klimatizacije vazduha.

Promena proizvoda

Promena proizvoda je veoma važan aspekt koji treba sagledati tokom analize rizika, posebno u pogledu redosleda aktivnosti koje podrazumeva ovakva izmena. Aktivnosti treba da budu dokumentovane na odgovarajući način, a redosled aktivnosti jasno naznačen.

Promena proizvoda može da zahteva i zamenu pojedinih delova opreme, koji su specifični za svaki od proizvoda pojedinačno. Rukovanje, čišćenje i skladištenje ovakvih delova opreme (npr. alati za tabletiranje) treba pažljivo razmotriti.

Čišćenje

Čišćenje samo po sebi može da predstavlja rizik od unakrsne kontaminacije ukoliko se ne izvodi na odgovarajući način potrebno je izvršiti detaljan pregled procedura čišćenja u cilju osiguranja da su procedure dovoljno precizno definisane i da ih osoblje može dosledno slediti i ispravno primenjivati. Ovo se pogotovo odnosi na procedure ručnog čišćenja pri čemu treba obuhvatiti specifične materijale za čišćenje, sredstva za čišćenje i učestalost i redosled procedura čišćenja.

Procedure čišćenja koje su u fazi razvoja treba da uključe analizu rizika kao pristup koji će pomoći u određivanju kritičnih mera kontrole, i/ili kritičnih parametara procesa čišćenja. Na primer, eksperimentalni dizajn¹⁷ se može izvesti tako da se odrede koji parametri imaju najveći ili najmanji uticaj na proces čišćenja. Parametri koji imaju veliki uticaj treba kontrolisati i pratiti, a parametri sa malim uticajem mogu se i zanemariti. Takođe, proces čišćenja treba proceniti na taj način kako bi se odredilo koji nivo rizika predstavlja sam proces čišćenja za proizvod/ API na osnovu određivanja rezidua i analize podataka o njima.

Automatske procedure čišćenja kao što je CIP¹⁸ u teoriji treba da obezbede doslednije čišćenje nego kada su u pitanju ručne procedure čišćenja. Treba dobro upoznati kritične parametre procesa svakog CIP sistema (npr. vremen, temperatura i pritisak), njihov monitoring, kontrolu i alarme. Takođe, treba dobro poznavati sistem u slučaju da se neki od kritičnih parametara procesa nađe izvan limita (npr. nizak pritisak).

8.4.3. Dizajn pogona i opreme

Pri utvrđivanju potencijala rizika od unakrsne kontaminacije treba razmotriti i dizajn pogona i opreme. Pregled treba da obuhvati sledeće elemente rizika kao što su:

- Površine i završna obrada (npr. glatke površine, dostupnost za čišćenje);
- Dizajn sistema ventilacije (npr. stepen filtracije, svež vazduh ili recirkulacija, režimi razlike pritiska, tokovi vazduha, monitoring, čuvanje podataka, alarmi). Analiza treba takođe da razmotri potrebu za jednosmernim protokom vazduha. Ako može da se primeni recirkulacija vazduha bez rizika za ranije i unakrsnu kontaminaciju, to ima značajan uticaj na dizajn pogona, ako i na operativne troškove.
- Propusnici;
- Raspored opreme;
- Tokovi materijala i procesa uključujući zajedničke prostorije za procese i osoblje;
- Dizajn procesa čišćenja uključujući uspostavljanje efikasnih automatskih sistema za čišćenje kao što su CIP i WIP¹⁹;
- Dizajn procesne opreme (npr. zatvoreni umesto otvorenih sistema, mesta punjenja).

Izbor specifične procene opreme može imati značajan uticaj na nivo izlaganja što zavisi od dizajna opreme i mogućnosti minimiziranja oslobađanja materijala. To je često osnovni zahtev koji oprema treba da ispuni, npr. reaktori pod pritiskom za reakcije dobijanja API ili fluid bed sušnice. Kao rezultat, procesna oprema ili proces mogu biti „otvoreni“ ili „zatvoreni“.

¹⁷ engl. Design of Experiment- DoE

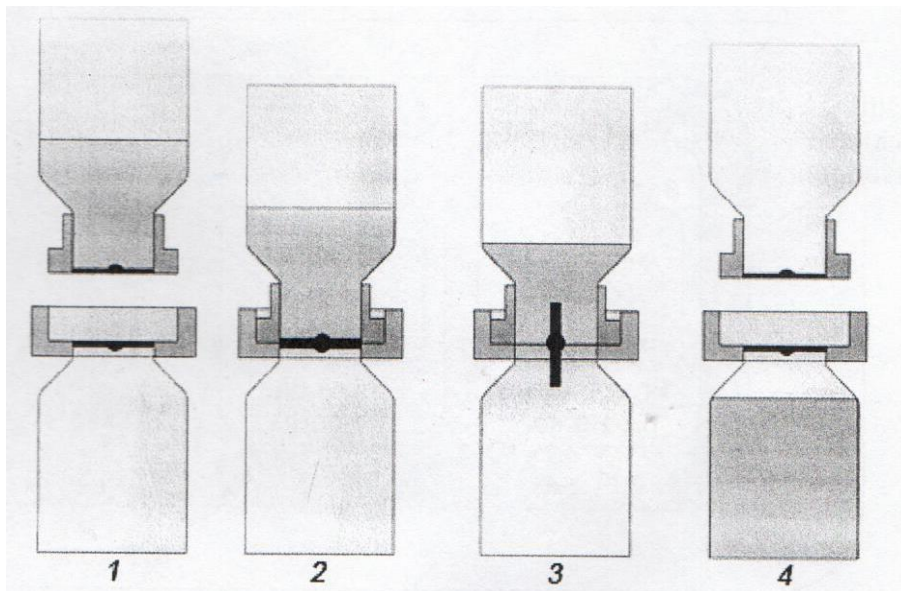
¹⁸ engl. Cleaning in Place- CIP

¹⁹ engl. Wash in Place- WIP

Definicija zatvorenog procesa

Procesni korak (ili sistem) se smatra zatvorenim kada proizvod nije izložen spoljašnjoj sredini (i obrnuto). Odgovornost je proizvođača da definiše i demonstrira zatvorenost procesnog koraka.

Primer zatvorenog procesa je operacija u sudu u nadpritisku ili zatvoren proces koji se odvija u sistemu opreme koji omogućava efikasno „visoko zadržavanje“ kao što je zatvoren sistem koji se puni i prazni pomoću tzv. „split butterfly“ ventila (**Slika 6.**).



Slika 6. prikaz operacije zatvorenog procesa

1. Spajanje aktivne i pasivne jedinice;
2. Dva disk dela spoje se međusobno tako da su prethodno izložene spoljašnje površine sada nalegle jedna na drugu;
3. Otvaranje diska aktivne jedinice (ručno ili automatski) i slobodan protok materijala. Zatvaranje ventila nakon završenog transfera.
4. Aktivna i pasivna jedinica su razdvojene. Površine preko kojih su bile spojene i koje su sada izložene spoljašnjoj sredini sada su čiste jer nisu u kontaktu sa materijalom i kako takve ne predstavljaju rizik za unakrsnu kontaminaciju.

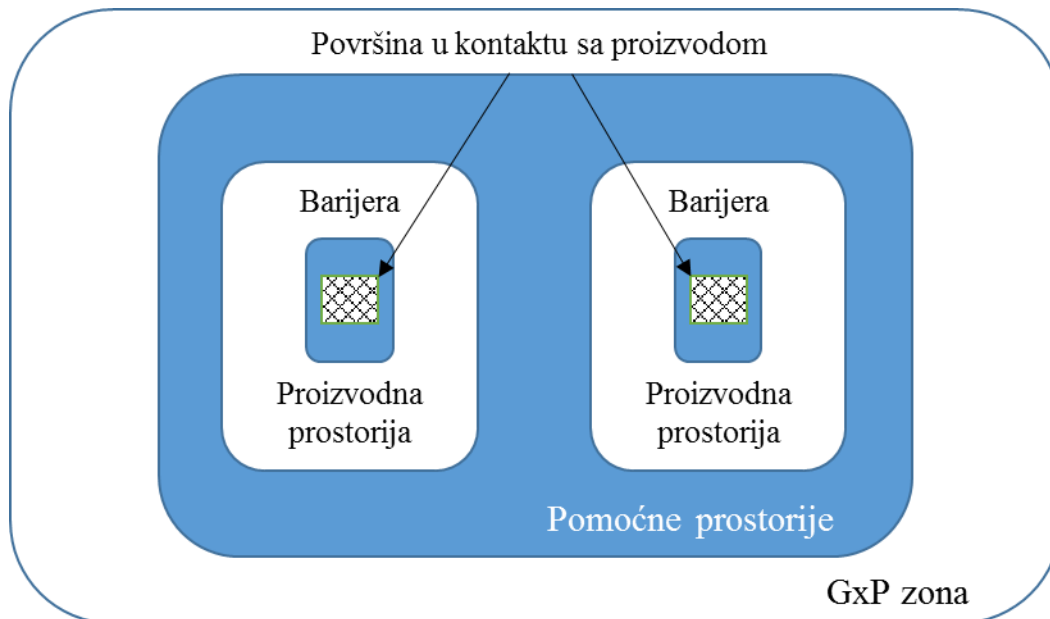
Definicija otvorenog procesa

Svaki deo procesa koji ne odgovara definiciji „zatvorenog procesa“ smatra se „otvorenim“. To može da podrazumeva izložen materijal tokom razmeravanja ili kad je sam proces otvoren tokom određenog koraka, npr. čišćenje suda za granulaciju radi iskorišćenja.

8.5. RIZIK OD IZLAGANJA U ZONAMA PROCESA KOJE NISU U DIREKTNOM KONTAKTU SA PROIZVODOM

Rizik od unakrsne kontaminacije preko površina koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom je mnogo manje kritičan nego u slučaju površina koje su u direktnom kontaktu. Jedino što u tom slučaju može biti kritično je bezbednost radnika.

Na **Slici 7.** prikazane su glavne površine koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom.



Slika 7. Klasifikacija površina koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom

- Barijere fizički razdvajaju površine u kontaktu sa proizvodom od okolne proizvodne prostorije ali i od radnika. Osnovne vrste barijera su: zatvorena procesna oprema ili izolovani sistemi kao što je sud u nadpritisku, izolatori ili laminarne komore.
- Proizvodna prostorija je prostor u kome se proizvodi jedan proizvod na nepodeljenoj opremi, šaržno ili kampanjski i u tome su kontaktne površine koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom- spoljašnje površine zatvorene procesna procesna oprema ili barijera i unutrašnje površine kao što su zidovi, podovi, plafoni i vrata.
- Pomoćne prostorije su pridružene proizvodnim prostorijama i u njima mogu biti prisutni i radnici iz drugih proizvodnih prostorija.
- GxP zone predstavljaju zajedničke prostorije u kojima radnici nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom, kao što su sekundarno pakovanje, prijemne zone i zone predaje materijala, kao i skladišni prostori.
- HVAC sistem uključuje odsise, filtere, klima jedinica i kontrolne uređaje za proizvodne prostore koji su instalirani u GxP zonama.

Putevi izlaganja u proizvodnim zonama koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom mogu biti mehanički transfer ili transfer vazduhom. Mehanički transfer i transfer vazduhom se obično prepliću, tako da je potrebna detaljna analiza kako bi se odredili precizni putevi i načini izlaganja. Prilikom procene izlaganja u proizvodnim zonama koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom treba razmotriti sledeće aspekte:

- Otvorene procese, čišćenje, zastoje i održavanje;
- Zadržan ili nagomilan proizvod unutar barijere ili proizvodne prostorije;
- Sistem recirkulacije i HVAC sistem za proizvodne prostorije. Ukoliko postoji recirkulacija, da li je protok vazduha efikasno zaštićen od recirkulišućeg aerosola;

- Zadržan ili nagomilan proizvod unutar odsisa, uključujući transfer vazduhom usled razlike u pritiscima;
- Propuštanje proizvoda u druge prostore preko plafona ili pukotina u zidovima, preko šupljina, tehničkih etaža ili električnih etaža;
- Zadržan ili nagomilan proizvod tokom intervencija održavanja ili popravke HVAC sistema i ostalih sistema;
- Prenos preko odela, ruku ili stopala radnika;
- Transfer proizvoda preko ručnog alata;
- Ručno čišćenje opreme i/ ili barijera;
- Vanredne situacije ili zastoji u farmaceutskim prostorima;
- Zajednički HVAC sistem za prozodne prostorije ili zajedničke prostorije gde se proizvodi više različitih proizvoda. Takve sisteme treba proceniti u odnosu na svaku specifičnu opasnost kako bi se potvrdilo da li postoji adekvatna zaštita.

8.6. DETEKCIJA OPASNOSTI

Za tačnu procenu stepena rizika od opasnosti određene aktivne komponente, ključni faktor je stepen detekcije te komponente. Stepenn opasnosti može biti visok, ali ako postoji efikasan metod detekcije, koji je u vezi sa farmakološko- toksikološkim limitima i ako postoje odgovarajuće kontrolne mere tada je rizik od opasnosti nizak i može se uspešno njime upravljati.

Primena metoda koje poseduju stepen selektivnosti i osetljivosti dovoljan da se detektuje određena supstanca je ključna za detekciju i kontrolu rizika. A kada se odgovarajuće kontrolne mere primene u najkritičnijim tačkama procesa, rizik se može uspešno kontrolisati.

8.6.1. Razvoj kontrolnih mera

Tokom procesa farmaceutskog istraživanja i razvoja razvijaju se, između ostalog, i analitičke metode za identifikaciju i određivanje kako aktivne supstance, tako i drugih produkata sinteze i degradacionih proizvoda. Pri tome se pored toksikološkog profila aktivne supstance, uspostavljaju i preliminarni toksikološki profili za svaku nečistoću.

U poslednje vreme sve više se primenjuje PAT²⁰ u procesima kako bi se olakšalo razumevanje samog procesa i uspostavile strategije za kontrolu rizika. Kada se jednom uspostave, ove kontrolne mere treba održavati i kontinuirano usavršavati u okviru farmaceutskog sistema kvaliteta (ICH Q10).

Razvoj i integracija analitičkih tehnologija kao što je Near Infrared (NIR), Raman spektroskopija i različitih metoda za monitoring i kontrolu su od presudnog značaja. Dodatne kontrolne mere, kao što su sistemi barijera, takođe se smatraju pogodnim mehanizmom za kontrolu povećanog rizika od određene opasnosti.

Tokom životnog ciklusa proizvoda, neophodno je konstantno procenjivati primenljivost, tačnost, ponovljivost i robustnost tehnologija zadržavanja, opreme i analitičkih procedura.

²⁰ engl. Process Analytical Technology- PAT

9.0. OCENA RIZIKA

Prema ICH Q9 [2] ocena rizika (**Slika 1.**) predstavlja zaključak analize rizika (identifikacija rizika/ analiza rizika). Prilikom procene rizika upoređuje se identifikovan i proanaliziran rizik sa datim kriterijumima rizika. Ovaj korak treba da omogući procenu rizika po pacijenta preko proizvoda u odnosu na unakrsnu kontaminaciju ili po radnike u odnosu na identifikovanu opasnost, procenu odnosa doza- odgovor i procenu stepena izlaganja zajedno. Na osnovu procene doneti zaključak treba da kaže da li je potencijal izlaganja iznad ili ispod kriterijuma prihvatljivosti.

Nedovoljno poznavanje opasnosti aktivne supstance kao i mogućih puteva za mehanički i transfer vazduhom, uzorkovanog dizajnom procesa ili opreme predstavljaju izvore varijabilnosti i nesigurnosti čiji uticaj treba razmotriti prilikom procene rizika unakrsne kontaminacije po proizvod, odnosno pacijenta i rizika po radnika prilikom direktnog izlaganja proizvodu. Ukoliko prikupljeni podaci ne pružaju dovoljno informacija, zaključak može biti da je neophodno prikupljanje dodatnih podataka. Finalni zaključak ocene rizika je kvantitativna ocena (npr. numerička verovatnoća) ili kvalitativan opis (npr. visok, srednji ili nizak) stepena rizika.

9.1. KAPABILNOST PERFORMANSI PROCESA ČIŠĆENJA

Podatke o reziduama treba prikupiti tokom razvoja procesa čišćenja i statistički ih proanalizirati i uporediti sa siturnosnim limitom STV²¹ u cilju procene relativnog rizika od unakrsne kontaminacije. Podatke o reziduama treba uporediti sa limitom pri kojem ne postoje nikakvi neželjeni efekti po pacijenta. Podaci o reziduama za proces čišćenja treba da imaju indeks performansi procesa Ppks koji pokazuje da su rezidue u okviru toksikološko- farmakološkog limita.

Značajno je da rezidue budu što je više moguće niže od sigurnosnog limita. Poređenjem podataka sa sigurnosnim limitom STV dobijenim preko ADE vrednosti dobija se „prava linija sigurnosti“ procesa čišćenja. Podatke o reziduama sa površina koje su u kontaktu sa proizvodom treba uporediti sa toksikološko- farmakološkim limitima- sigurnosni limit za bris ili ispirak. Ukoliko se proceni da je rizik visok, treba sprovesti dodatne sigurnosne mere, kao što je unapređenje procesa čišćenja. A ukoliko se rizik ne može minimizirati do prihvatljivih nivoa ili ukoliko je implementacija sigurnosnih mera isuviše zahtevna, tada opremu treba nameniti proizvodnji jednog proizvoda ili koristiti opremu za jednokratnu upotrebu.

Obično podaci o reziduama nakon čišćenja nisu normalno distribuirani i ne mogu se analizirati standardnim proračunima za indeks kapabilnosti procesa (Cpk), ali se mogu uporediti sa ADE vrednostima i različitim statističkim metodama obraditi kako bi se prikazali u okviru normalne raspodele.

9.2. PROCEDURE ČIŠĆENJA ZA NOVE PROIZVODE

Uvođenje novog proizvoda može biti značajno ubrzano ako se iskoriste postojeći podaci dobijeni kako tokom razvoja procesa čišćenja, tako i primenom naučnog pristupa koji se zasniva na analizi rizika. Na primer, može biti procenjeno čišćenje opreme postojećim procedurama čišćenja nakon novog proizvoda. ADE vrednost za novi proizvod se može uporediti sa postojećim podacima kako

²¹ engl. Safe Threshold Value- STV

bi se procenilo da li se proizvod uklapa u postojeći indeks performansi procesa primenjene procedure čišćenja. Analiza rizika može biti proširena TOC²² analizom (određivanje ukupnog organskog ugljenika) i testovima za određivanje recovery faktora.

9.3. REZIDUE NA POVRŠINAMA KOJE NISU U DIREKTNOM KONTAKTU SA PROIZVODOM

Površine koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom treba da zadovolje kriterijum vizuelne čistoće. Vizuelni monitoring omogućava da se brzo izvrši pregled velike površine. Testiranje prebrisavanjem površine pruža osnovu za procenu potencijalne unakrsne kontaminacije proizvoda. Pogotovo u slučaju kada su opasnost ili izlaganje visoki, uzimanje uzoraka brisa i njihovo testiranje u odnosu na prethodno uspostavljene kriterijume može biti deo ukupnog akcionog plana. Target vrednosti za površine treba da se odrede u odnosu na moguće puteve izlaganja kao i na puteve koji predstavljaju najgori slučaj, za količinu Proizvoda A koja može da kontaminira Proizvod B i ADE vrednost za proizvod A.

9.3.1. Rizik od mehaničkog transfera vazduhom

Rizik od unakrsne kontaminacije putem vazduha generalno se smatra manjim od ostalih mogućih puteva kontaminacije (npr. mix-up – mešanje). Ukoliko analiza rizika pokaže da je kontaminacija putem vazduha potencijalna opasnost, tada mogu biti neophodne dalje analize za kvantitativnu procenu u odnosu na uspostavljene limite preko ADE vrednosti za Proizvod A i veličine šarže i maksimalne dnevne doze Proizvoda B.

Površine koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom predstavljaju granice procesa, kao što su površine izolatora ili površine durgih inženjerskih mera kontrole. Ove površine su daleko manje kritične od površina koje su u direktnom kontaktu sa proizvodom, ali svakako ih treba čistiti između proizvodnje različitih proizvoda. Površine izvan ovih zona su još manje kritične, pogotovo u slučaju zatvorenih sistema.

Iako količina koja se nalazi na ukupnoj površini može da bude značajna, rizik da se celokupna količina ili čak manji deo ovog materijala nađe u proizvodu je skoro neznatan. Na primer, prostorija dimenzija 5m sa 5 m, visine 3m ima ukupnu površinu 110m². Ako je LOD (limit detekcije) 1µg/25 cm², a uzorci koji su uzeti su ispod limita detekcije, uzimajući u obzir gori slučaj, za izračunavanje se može koristiti sama vrednost LOD. Ukupna količina koja se nalazi na površini je: 110 m² x 1 µg/25 cm² x 10 000 cm²/m² = 44 000 µg ili 44 mg. Pod pretpostavkom da je veličina šarže koja bi potencijalno bila kontaminirana 100 000 doza, a ADE vrednost je 50 µg/dan, ukupna količina komponente za koju je dozvoljeno da se nađe u narednoj šarži je: 50 µg x 100 000 = 50 000 000 µg, odnosno 5 g. Poređenjem dozvoljenih 5 g sa 44 mg potencijalne količine na celoj površini zaključuje se da je linija sigurnosti značajna.

Ipak ovaj put kontaminacije je malo verovatan i ukoliko se i dogodi to je u malom procentu i ne sa cele površine, tako da se ne smatra mogućim putem izlaganja i kontaminacije.

²² engl. Total Organic Carbon- TOC

10.0. KONTROLA RIZIKA

Prema ICH Q9 [2] kontrola rizika je process donošenja odluka u cilju smanjenja i/ili prihvatanja rizika (**Slika 1.**). Prihvatanje i smanjenje rizika treba postaviti kao permanentan process, koji se periodično pregleda, o kojem se prikupljaju povratne informacije i koji je predmet redovne komunikacije. Ako je rizik i dalje neprihvatljiv, treba odrediti dalje korake za redukciju rizika, broj prioriteta rizika RPN²³ iz FMECA analize je primer rezultata kvalitativne procene rizika, a sve aktivnosti koje se kao rezultat analize preduzmu deo su koraka kontrole rizika.

U toku postavljanja strategija kontrole rizika, koje se odnose kako na industrijsku higijenu tako i na GxP zahteve, nijedna mera koja se preduzima kako bi se rizik održavao na prihvatljivom nivou za jedan zahtev ne bi trebalo da predstavlja dodatni izvor rizika za druge zahteve. Na primer, mera za smanjenje izlaganja u neposrednom random okruženju može imati negativan ili možda nepredviđen uticaj na GxP zahteve. Izlaganje radnika može biti uspešno redukovano upotrebom potpuno zatvorenog sistema kao što su zatvorene spojnice ili izolatori sa rukavicama. Međutim, ovakvi sistemi mogu povećati rizik od zaostajanja proizvoda i time unakrsne kontaminacije narednog proizvoda ukoliko je čišćenje ovakvog lanca opreme otežano.

Prilikom odabira strategije za određeni aspekt i pre konačne primene strategije, treba sprovesti analizu rizika i za ostale aspekte. Pri tome treba proceniti predložene mere za redukciju rizika i tamo gde se pokažu neodgovarajućim, treba odrediti alternativne mere.

10.1. HOLISTIČKI URAVNOTEŽEN PRISTUP UPRAVLJANJU RIZIKOM

Osnovni cilj procesa upravljanja rizikom je osiguranje da se izlaganje kako pacijenta preko kontaminacije jednog proizvoda drugim, tako i radnika putem direktnog kontakta/ inhalacije održava ispod ADE vrednosti, odnosno prihvatljivih farmakološko- toksikoloških limita, kao što je OEL za izlaganje radnika. U pogonima u kojima se proizvodi veliki broj proizvoda, nulti rizik od unakrsne kontaminacije jednog proizvoda drugim nije realan i ne može se postići. Stepen do kog se unakrsna kontaminacija kontroliše u okviru redovnih GxP mera treba uporediti sa identifikovanim rizikom za pacijenta, uzimajući u obzir opasnost, verovatnoću i ozbiljnost. Sličnu analizu treba primeniti kako u pogonu u kojem se proizvodi više proizvoda tako i u namenskom pogonu u cilju procene izlaganja radnika. U svakom slučaju, odabrane mere kontrole treba da budu odgovarajuće, ekonomski izvodljive i primenjene holistički i izbalansirano.

Holistički pristup u ovom slučaju znači da je svaki aspekt proizvoda i procesa razmotren, uključujući formulaciju, opremu, dizajn pogona i operacija, kao i sve operativne parametre procesa. Sve interesne strane treba razmotriti prilikom određivanja rizika i mera odgovarajuće kontrole, a procenu operativnosti treba sprovesti uz učešće direktnih izvršilaca- radnika i u okviru toga je potrebno izvršiti pregled zahteva i operacija, intervencija, demontaže, intervencija nakon zastoja i čišćenja. Tom prilikom treba razmotriti i ergonomski aspekt, kao što su domet i snaga za izvršenje zadataka. Ergonomija predstavlja nauku prilagođavanja aktivnosti i zadataka čoveku, pre nego prilagođavanje čoveka zadatku.

Sve primenjene mere kontrole i način na koji funkcionišu treba dobro upoznati i razumeti. Ove mere kontrole za smanjenje rizika treba da budu određene od strane multidisciplinarnog tima i

²³ engl. Risk Priority Number- RPN

treba preduzeti sve mere opreza kako mere za određene interesne strane neće imati negativan uticaj na druge, niti će povećati rizik do neprihvatljivih nivoa.

U cilju osiguranja da su koristi od dobro projektovanog sistema najveće moguće treba sprovesti i cost-benefit analizu kao i dugoročnu analizu troškova kako bi se odabralo najbolje rešenje. Pri tome treba uračunati i vreme, odnosno zastoje, koje je potrebno da bi se mere implementirale. Na primer, zatvoren sistem zadovoljava sve zahteve za bezbednost proizvoda i radnika, ali može biti potrebno veoma dugo vremena za proces čišćenja prilikom promene kampanje. Ovakva procena može dovesti do toga da se proizvođači odluče da ovakvu opremu odrede kao namensku (dedicated) iz čisto operativnih razloga.

Jedan od najvećih troškova i najveći uticaj na operativnost predstavljaju isuviše složen dizajn i previše komplikovana rešenja. Nepotrebne složene kontrolne mere mogu dovesti do povećanja izlaganja proizvoda i radnika. U takvim situacijama može biti slučaj da radnici preskaču isuviše komplikovane aktivnosti, a da je prilikom procesa čišćenja povećana mogućnost izlaganja. Pravilnom primenom metoda upravljanja rizikom mogu se identifikovati oblasti rada koje zahtevaju smanjenje rizika, a istovremeno odrediti i one oblasti koje već funkcionišu sa prihvatljivim rizikom i koje ne zahtevaju dalje analize.

11.0. SMANJENJE RIZIKA

Prema ICH Q9 [2] smanjenje rizika (**Slika 1.**) predstavlja primenu mera kontrole kako bi se rizik ublažio ili potpuno izbegao. Smanjenje rizika se može postići određivanjem ozbiljnosti i/ili verovatnoće štete kao i obezbeđenjem mera za bolju detekciju opasnosti.

Tamo gde rezultati analize rizika pokažu da su potrebne mere kontrole za smanjenje rizika od izlaganja do bezbednih nivoa potrebno je odrediti redosled prioriteta svih značajnih rizika (**Slika 8.**). kada se redosled prioriteta utvrdi, tim redosledom treba da se i razmotre i primene određene mere kontrole.

11.1. REDOSLED PRIORITETA ZA SMANJENJE RIZIKA

Redosled prioriteta za smanjenje rizika od izlaganja proizvoda i operatera		
Proizvod		Radnik
Eliminacija <i>procesni koraci, transferi...</i>	Poželjno	Eliminacija <i>opasne supstance, proces, transfer...</i>
Supstitucija <i>formulacija i proces</i>		Supstitucija <i>materijali, proces, oprema, transfer</i>
Redukcija <i>inženjerske mere kontrole, zatvoren proces, uređaji za transfer, itd.</i>	Nepoželjno	Redukcija <i>inženjerske mere kontrole, zatvoren sistem uvođenja vazduha, uređaji za transfer, itd.</i>
Dokumentacija i procedure <i>obuke, tehnike, vreme, lokacija</i>		Dokumentacija i procedure <i>smanjenje vremena izlaganja, obuke i tehnike</i>
Otvoren proces <i>izlaganje potencijalnoj unakrsnoj kontaminaciji</i>		Zaštitna oprema <i>zaštita respiratornih, ingestivnih puteva, kože</i>

Slika 8. Redosled prioriteta za smanjenje rizika

11.1.1. Eliminacija

Za potpunu eliminaciju rizika mogu postojati ograničenja do koje mere se ona može postići. Pri tome je korisno razmotriti da li neki od procesnih koraka mogu biti eliminisati (npr. eliminacija organskih rastvarača za granulaciju ili oblaganje kod čvrstih doziranih oblika). Ako se korak eliminiše, tada je uklonjen i rizik koji on sa sobom nosi. Takođe, ukoliko opasna supstanca predstavlja rizik iznad prihvatljivih nivoa treba sagledati mogućnost njene eliminacije.

11.1.2. Supstitucija

Zamena opasnog materijala manje štetnim ili alternativnim fizičkim oblikom koji predstavlja manji stepen rizika. U farmaceutskoj industriji registracija postojećeg proizvoda može biti ograničavajući faktor za rešenje supstitucije. Zbog toga se uvek preporučuje razmatranje ovakvih rešenja u ranim fazama razvoja proizvoda, pre nego što se uspostave i registruju fiksne formulacije i procesi. Supstituciju procesa ili procesnog koraka koji predstavlja značajan rizik po izlaganje treba razmotriti ukoliko se na taj način postiže smanjenje rizika.

11.1.3. Redukcija

Ograničavanje rukovanja materijalom i smanjenje potencijalnog izlaganja primenom mera inženjerske kontrole. Mere inženjerske kontrole u ovom kontekstu podrazumevaju upotrebu zatvorene procesne opreme koja obezbeđuje visok stepen integriteta kao i dodatne uređaje kao što su različiti izolatori. Prilikom primene ovakvih sistema veliku pažnju pored zaštite radnika ili unakrsne kontaminacije treba obratiti i na njihovo čišćenje. Holističkim pristupom je moguće zadovoljiti sve aspekte.

11.1.4. Kontrola dokumentacije i procedura

Pravilnu upotrebu mera za kontrolu rizika treba propisati odgovarajućim standardnim operativnim procedurama. Procedure treba da omoguće potpuno razumevanje rizika i praktičnu procenu mera. Procedure treba da omoguće potpuno razumevanje rizika i praktičnu primenu mera. Treba da postoje procedure u slučaju otkaza procesa koje jasno opisuju postupanje u takvim situacijama kao i način komunikacije.

Ključni element sistema upravljanja kvalitetom je da se obezbedi poštovanje politike, procedura i procesa rada od strane osoblja. Odgovornost i poštovanje procedura u organizaciji uopšteno se mogu klasifikovati prema sledećim kategorijama:

Tabela 2: Stepen poštovanja kvaliteta unutar organizacije

Nivo	Zapaženo ponašanje zaposlenih
1	Zaposleni ne poštuju procedure čak i kada su direktno nadgledani
2	Zaposleni poštuju procedure samo kada su direktno nadgledani
3	Zaposleni poštuju procedure čak i kada nisu direktno nadgledani
4	Zaposleni će korigovati ponašanje saradnika koji ne poštuju procedure i u odsustvu supervizora

Svakako da je najviši stepen odgovornosti i poštovanja kvaliteta na nivou 4 gde radnici zaista pažljivo postupaju, poklanjaju pažnju i potpuno razumeju svoju odgovornost u procesu (kako svoju, tako i svojih kolega).

Stepen poštovanja kvaliteta prema **Tabeli 2** proporcionalan je zalaganju i obavezi menadžmenta u obuci i angažovanju zaposlenih za obezbeđenje kvaliteta na radnom mestu. Angažovano i dobro obučeno osoblje zajedno sa dobro napisanim politikama i procedurama (koje uzimaju u obzir i mišljenje radnika) čine osnovu za efikasno upravljanje rizikom.

11.1.5. Zaštitna oprema

Upotrebu zaštitne opreme treba razmotriti kao poslednje sredstvo jer se nalazi na najnižem nivou prioriteta mera za smanjenje rizika. Njena upotreba podrazumeva dodatne troškove obuke, odlaganja ili čišćenja i održavanja. A sa aspekta izlaganja proizvoda može da predstavlja potencijalni izvor za mehanički transfer.

11.2. SMANJENJE RIZIKA: PUTEVI IZLAGANJA

Treba uspostaviti strategije za smanjenje rizika za sve moguće puteve unakrsne kontaminacije.

11.2.1. Mešanje

Procedure, protokoli, mere fizičke kontrole i redovan monitoring mogu smanjiti mogućnost mešanja. Neophodni su postupci i procedure koji omogućavaju identifikaciju mešanja, pošto je malo verovatno da se ono može u potpunosti eliminisati. Mere koje smanjuju mogućnost mešanja su:

- Uvođenje dodatne elektronske verifikacije materijala;
- Obeležavanje bojama;
- Obeležavanje bar-kodovima i očitavanje materijala, opreme itd.;
- Čuvanje aktivnih komponenti pod ključem u posebnim prostorima sa ograničenim pristupom i kontrolom pristupa;
- Radiofrekventna identifikacija;
- Nezavisne redovne ručne provere;
- Upotreba specijalnih tehnologija za transfer i povezivanje;
- PAT i NIR verifikacija;
- Priprema etiketa na mestu primene itd.

Odgovornost je proizvođača da uspostavi i održava funkcionalne procedure za prevenciju mešanja, koje istovremeno uzimaju u obzir ljudski faktor kao izvor greške.

11.2.2. Retencija, zaostatak rezidua

Razvoj sveobuhvatnog programa čišćenja koji se zasniva na naučnim podacima, analizi rizika i statističkim analizama obezbeđuje najviši nivo zaštite i bezbednosti pacijenta. Dizajn opreme treba

da je takav da se oprema može lako čistiti, kao i da se može izvršiti uzorkovanja sa opreme radi potvrde efikasnosti meštanja. Mere za smanjenje rizika putem zaostatka rezidua su:

- Čišćenje do uspostavljenih limita:
 - Dizajn procesa čišćenja;
 - Proveren postupak vizuelne inspekcije;
 - FMEA analiza sveobuhvatnog programa čišćenja;
 - PAT;
 - On-line i at-line monitoring;
 - Procena kapabilnosti procesa analizom podataka dobijenih uzorkovanjem metodom brisa.
- Korišćenje delova u direktnom kontaktu sa proizvodom za jednostavnu upotrebu;
- Korišćenje namenskih delova (dedicated) u direktnom kontaktu sa proizvodom.

Za smanjenje rizika mogu se koristiti i više ovakvih mera istovremeno.

11.2.3. Mehanički transfer

Mere za smanjenje rizika putem mehaničkog transfera mogu biti:

- Postavljanje granica procesa tako da se minimizira mehanički transfer;
- Presvlačenje u okviru granica procesa i u vezi sa tim upotreba propusnika za materijale i osoblje i procedura dekontaminacije;
- Presvlačenje radnika u cilju zaštite, kako lične, tako i odeće, ali i proizvoda od potencijalne kontaminacije. Zaštitna odeća obezbeđuje zaštitu od kontaminacije, ličnog odela, respiratornim ili ingestivnim putem, odnosno preko kože i smanjuje mogućnost mehaničkog transfera;
- Rukavice su obavezne u okviru granica procesa, a drugi par treba da se koristi prilikom izvođenja kritičnih operacija kao što su montaža i demontaža sistema za transfer ili čišćenje. Potencijalno kontaminirane rukavice treba pažljivo ukloniti i odložiti kako bi se sprečio mehanički transfer;
- Uklanjanje kritične zaštitine opreme kao što su odela, kape, obuća i rukavice u određenom trenutku primenom tehnika kojima se izbegava unakrsna kontaminacija.
- Obezbeđenje tokova koji razdvajaju čistu od prljave opreme, osoblje, materijale itd.
- Postojanje propusnika za osoblje, materijale ili oboje za odvojene proizvodne prostore;
- Fizički razdvojene prostorije za različite proizvode i procese;
- Upotreba „čiste” opreme za uklanjanje potencijalnih kontaminanta sa površina;
- Zamena telefonskih i sličnih aparata koji zahtevaju ručno aktiviranje hands-free ili touch pad uređajima koji se lako čiste;
- Prenos informacija i podataka elektronskim putem između prostorija ili garderobe i GxP zona.

11.2.4. Transfer vazduhom

Mere za smanjenje rizika putem transfera vazduhom mogu biti:

- Zatvoren proizvodni sistem;
- Mere inženjerske kontrole kojima se smanjuje stepen u kom je proces otvoren;
- Smer protoka vazduha od plafona ka nižem odsisu tako da su radnik i ulaz u prostoriju u „čistoj zoni“, a proces je u „prljavoj zoni“;
- Propusnici, pojedinačni ili dupli sa ili bez kaskada pritisaka;
- Presvlačenje/ dekontaminacija ljudi i materijala koji ulaze i izlaze;
- HVAC i uspostavljen režim pritisaka za minimizaciju transfera putem vazduha.

Mnoge od ovih mera slične su onima za smanjenje rizika od mehaničkog transfera.

11.3. ULOGA ISTRAŽIVANJA I RAZVOJA U FARMACIJI ZA SMANJENJE RIZIKA

Prema ICH Q8 [8] „cilj farmaceutskog razvoja je da dizajnira kvalitetan proizvod i proces proizvodnje takav da se uvek dobije proizvod istog zadatog kvaliteta... kvalitet treba da je ugrađen dizajnom.“ Mogućnosti da se smanji ili u potpunosti eliminiše izlaganje treba razmotriti što je ranije moguće u toku razvoja procesa i proizvoda.

Svaka aktivna komponenta predstavlja određenu opasnost imajući u vidu toksikološka svojstva svake od njih. Aktivne komponente se retko primenjuju u čistom obliku i proces farmaceutskog razvoja ima ključnu ulogu u formulaciji finalnog gotovog proizvoda. Prioriteti za razvoj formulacije su:

- Bioraspoloživost;
- Stabilnost;
- Mogućnost za proizvodnju.

Treba razmotriti fizički oblik i veličinu čestica aktivne komponente, kao i izbor ekscipijenasa. Stručnjaci koji se bave razvojem formulacije imaju priliku da razmotre dodatne mere za smanjenje potencijala izlaganja aktivne komponente. Na primer, nivo rizika može biti smanjen ukoliko se odabere određena formulacija ili primeni određeni proces. Pravilnim pristupom može se na taj način unaprediti zaštita radnika, ali i smanjiti potencijalni rizik od unakrsne kontaminacije.

Uobičajeno je da se visoko opasne supstance za postizanje terapijskog efekta primenjuju u nižim dozama. To može da znači da se koristi relativno mala količina aktivne komponente u odnosu na ukupnu veličinu proizvodne šarže. U tom slučaju iako komponenta predstavlja veliku opasnost, sam proces proizvodnje ne mora obavezno da predstavlja veliki rizik.

Prilikom razvoja bilo kog doziranog oblika, treba težiti ka tome da se aktivna komponenta što ranije u toku procesa pomeša sa ekscipijensima.

Formulacije direktne kompresije mogu da smanje potencijal za kontaminaciju proizvoda, ali i izlaganje radnika ako se aktivna komponenta kombinuje sa određenom vrstom ekscipijenasa. U tom slučaju izbor mogu biti ekscipijensi koji generišu vrlo malo prašine, kao što su silifikovana mikrokristalna celuloza ili manitol. Broj procesnih koraka se znatno redukuje pri formulaciji direktne kompresije, tako da dobro dizajnirane formulacije uključuju svega nekoliko proizvodnih

koraka, kao što su razmeravanje, mešanje i komprimovanje tableta ili punjenje kapsula. Ovo isključuje procese kao što su fluidizaciono sušenje, mlevenje, koji mogu predstavljati veći potencijal izlaganja.

Dobro dizajniran proces granulacije može da ima prednosti slične onima kao kod direktne kompresije. Dodatkom rastvarača za granulaciju aktivna komponenta se navlaži čime se smanjuje rizik od formiranja aerosola. Ukoliko je potrebno mlevenje osušenog granulata, proces mlevenja treba strogo kontrolisati kako bi se smanjilo generisanje praha. Sistemi granulacije „u jednom sudu“²⁴ su dostupni na tržištu, a omogućavaju da se procesi granulacije i sušenja izvode u istom sudu što smanjuje potencijal izlaganja jer je izostavljen korak prenošenja materijala iz granulatora u sušnicu.

Oblaganje čvrstih doziranih oblika može značajno da smanji rizik od unakrsne kontaminacije. Filmovanje i dražiranje obezbeđuju barijeru kojom se štiti i aktivna komponenta od okruženja (vazduh, vlaga i svetlost) i smanjuje se rizik od izlaganja u narednim proizvodnim koracima, kao što je pakovanje. Takođe smanjuje se rizik po ljude koji rukuju proizvodom u kasnijim fazama, kao što su farmaceuti, bolničari ili pacijenti.

Kapsuliranje takođe predstavlja jedno od alternativnih rešenja formulacije. U toku procesa se praškovi pune u kapsule, koje mogu biti zapečaćene na sastavu, dvostruko kapsuliranje (kapsula unutar kapsule) ili mogu da se filmuju. Kapsuliranje može da bude proces tokom kog se stvara dosta prašine i iako moderna oprema može biti dizajnirana tako da uspešno zadržava prah, on ipak može adherirati na površinu kapsula. Pažnju treba obratiti na proces otprašivanja. Sa rasutim kapsulama treba postupati kao i sa polomljenim tabletama.

Postoji mogućnost da dizajn formulacije bude takav da se aktivna komponenta suspenduje u tečnom ili polučvrstom vehikulumu i tako puni u kapsule (tvrde ili meke). Ovo je svakako koristan pristup za veoma opasne komponente, jer nema rukovanja prahom. Kod formulacija ovakvog tipa treba razmotriti da li postoji rizik od izlaganja usled kontaminacije koja potiče od tečnosti odnosno polučvrste mase.

Sve u svemu, zadržavanje aktivne supstance putem formulacije, pogotovo za visoko opasne materijale, može predstavljati dugoročnu prednost i smanjenje rizika, takođe, to može biti isplativo sa stanovišta redukcije potreba za specijalizovanim tehnologijama zadržavanja ili potrebe za namenskom opremom, prostorijama, itd. Sve ove mogućnosti za smanjenje rizika treba istražiti što je ranije moguće u toku razvoja proizvoda. Jer jednom kada su formulacija i proces registrovani, kasnije može biti veoma skupo i vremenski zahtevno da se implementiraju odgovarajuće izmene.

12.0. PRIHVATANJE RIZIKA

Prema Ich Q9 [2] prihvatanje rizika (**Slika 1.**) je odluka da se definisani nivoi rizika prihvate. Ta odluka može da se formalno dokumentuje pri čemu se navodi i rezidualni rizik ili to može biti više neformalan proces kada rezidualni rizik nije specificiran. Dokumentovanje i prihvatljiv rezidualni rizik treba da budu u saglasnosti sa glavnim rizikom. Prihvatanje rezidualnog rizika baziranog na

²⁴ engl. Single-pot

farmakološko- toksikološkim limitima treba da obezbediti odgovarajuću zaštitu i pacijenata i radnika.

Kada su implementirane strategije za smanjenje rizika u cilju donošenja odluke za prihvatanje rizika, proizvođač mora biti u mogućnosti da pokaže svim interesnim stranama da su strategije za smanjenje rizika efikasne u upravljanju unakrsnom kontaminacijom i izlaganjem radnika do prihvatljivih limita. Pri tome treba pokazati da su:

- Uspostavljene procedure i uređaji za detekciju za minimiziranje rizika od mešanja čak i u slučaju nezgode ili greške;
- Sve rezidue na površinama koje su u kontaktu sa proizvodom kao i na površinama koje nisu u direktnom kontaktu sa proizvodom u okviru limita nakon procesa čišćenja;
- Tokovi osoblja, proizvoda, materijala i HVAC dizajnirani tako da se minimizira potencijal mehaničkog transfera;
- Da se svaki proizvod koji može da migrira iz procesa održava na prihvatljivom nivou pri kom nema uticaja na unakrsnu kontaminaciju i bezbednost radnika.

13.0. METODE ZA UPRAVLJANJE RIZIKOM

Za procenu i upravljanje rizikom koriste se različite metode za upravljanje rizikom (**Slika 1.**). Izbor metode treba da se bazira na stepenu potencijalnog rizika i poznavanju procesa. Svaki proizvođač treba da uspostavi standarde za procenu rizika uključujući i vrste metoda koje se koriste. Veoma je važno da se brojevi i kategorije pažljivo izaberu i definišu i da se ne modifikuju naknadno u slučaju da je krajnji rezultat nepoželjan.

ICH Q9 [2] navodi brojne metode za procenu rizika koje se mogu primeniti. Između ovih metoda treba napraviti izbor ili se mogu primeniti metode poput tih:

- Osnovne metode za upravljanje rizikom (tokovi procesa, ček liste...);
- Analiza efekata u slučaju neizvršenja (Failure Mode Effects Analysis- FMEA);
- Analiza efekata i kritičnosti u slučaju neizvršenja (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis- FMECA);
- Analiza stabla nedostataka (Fault Tree Analysis- FTA);
- Analiza opasnosti i kritične kontrolne tačke (Hazard Analysis and Critical Control Points- HACCP);
- Studija izvodljivosti u slučaju opasnosti (Hazard Operability Analysis- HAZOP);
- Preliminarna analiza opasnosti (Preliminary Hazard Analysis- PHA);
- Rangiranje i filtracija rizika (Risk ranking and filtering);
- Statistički alati podrške (Supporting statistical tools).

13.1. RANGIRANJE RIZIKA ILI MATRICA RIZIKA

Kvalitativna procena rizika može biti izvršena za proizvodni pogon da bi se odredilo koja operacija predstavlja najveći rizik. Rangiranje rizika (**Slika 9.**) ili matrica rizika (**Slika 10.**) predstavljaju jednostavan i objektivan proces za procenu svih operacija u jednom proizvodnom pogonu i rangiranje u odnosu na rizik.

Za primenu rangiranja rizika, sve operacije (kao što su proizvodni procesi: kompresija, punjenje reaktora, pražnjenje sušnice itd.) treba identifikovati. Da bi se izvršilo rangiranje treba razmotriti i sledeće parametre:

- Zdravstveni aspekti: ADE- prihvatljivo dnevno izlaganje, STV- sigurnosni limit za čišćenje, OEL- profesionalni limit izlaganja, i dermalni put izlaganja- npr. kožni senzibilizatori.
- Aspekt proizvoda: procenat aktivne komponente u šarži, veličina šarže, čvrst nasuprot tečnom proizvodu što utiče na raspršivanje aktivne komponente u vazduhu.
- Operativni aspekti: broj zaposlenih, frekvencija procesa, zatvoren ili otvoren proces, površine u kontaktu sa proizvodom, godišnji broj šarži i trajanje procesa.

Svakom parametru dodeljuje se numerička vrednost ili jedan od indikatora: visok, srednji, nizak i za svaku od operacija određuje se ukupna ocena. Kada su sve operacije procenjene, konačne ocene se mogu uporediti i rangirati kako bi se odredili prioriteti.

Manji rizik	Parametri procesa	Veći rizik
Tečnost	Fizički oblik	Prah
Velika	Veličina čestica	Mala
Velika	Gustina	Mala
Zatvorena	Operacija	Otvorena
Bez energije	Proces	Velika energija
Ne zahteva se	Obučenosn operatera	Viskoga zavisnost
Mala Δp	Pritisak	Velika Δp
Nema	Transfer	Višestruk
Dobra	Obuka	Oskudna
Dobro	Održavanje	Oskudno
Rutinski	Tip zadatka	Nerutinski
Jedna operacija	Učestalost	Više operacija

Slika 9. Rangiranje rizika

Primer- Operacija rangiranja rizika za čestičnu koncentraciju u vazduhu

Visok (H- High): uzorkovanje, razmeravanje, analitičko testiranje uzorka, punjenje, mlevenje, granulacija, ekstrudiranje (čišćenje), sinteza

Srednji (M- Medium): umešavanje, mešanje, ekstrudiranje, kompresija, punjenje kapsula

Nizak (L- Low): oblaganje, punjenje, perforiranje, štampanje, pakovanje

Zanemarljiv (N- Negligible): membransko oblaganje, sušenje, zbirno pakovanje, razmeravanje gelova, montaža, inspekcija

	Ozbiljnost posledice			
		Visoka	Srednja	Niska
Verovatnoća	Učestalo			
	Povremeno			
	Retko			

Slika 10. Primer matrice rizika

13.2. ANALIZA EFEKATA I KRITIČNOSTI U SLUČAJU NEIZVRŠENJA (FAILURE MODE, EFFECTS, AND CRITICALITY ANALYSIS- FMECA)

Mnoge farmaceutske kompanije koriste FMEA/ FMECA tehnike za rangiranje rizika i imaju standardne protokole za primenu ove metode. One se koriste i u Six Sigma procenama i primenljive su za širok spektar različitih analiza rizika.

FMECA je prvobitno razvijena od strane američke vojske četrdesetih godina XX veka, a dalje je razvijana od strane automobilske i svemirske industrije. Ukoliko kompanije nemaju formalno dokumentovan sistem, preporučuje se upotreba sistema kao što je IEC 60812.

Primer modifikovane forme prikazan je u **Tabeli 3**. Izmene u odnosu na standardnu formu podrazumevaju dodatak kolone za naznaku pogona, pa je time identifikovana lokacija procesa a slučajevi potencijalnog neizvršenja (potential failure mode) su razdvojeni na pojedini slučaj (mode) i potencijalno neizvršenje (potential failure).

Tabela 3: Primer FMECA forme

Pogon	Procesni korak	Slučajevi potencijalnog neizvršenja	Potencijalni efekti neizvršenja	Ozbiljnost	Potencijalni uzroci	Verovatnoća pojave	Postojeća kontrola	Mogućnost detekcije	Ocena prioriteta rizika RPN	Aktivnosti	Zaduženja	Rokovi	Rezultati	Ozbiljnost	Verovatnoća pojave	Mogućnost detekcije	Ocena prioriteta rizika RPN
Pogon	Opis pogona u kojem se proces odvija uključuje: <ul style="list-style-type: none"> • Prostor u kome se odvija proces; • HVAC detalje kao što su filtracija, režim pritiska, recirkulacija ili ne; • Propusnici (za materijal i/ili osbolje); • Hodnici; • Kontrola ulaska. 																
Procesni korak	Od prijema materijala i uzorkovanja do završnog proizvoda i isporuke. Svaki proces koji je predmet procene je identifikovan kao i kontrolne mere za smanjenje izlaganja i rizika. Svi procesi u istoj proizvodnoj zoni treba da budu obuhvaćeni. Tipični procesi su uzorkovanje, razmeravanje, formulacija, transfer, granulacija, mlevenje, mešanje, filtracija, kompresija, oblaganje, punjenje, liofilizacija, itd.																
Slučaj (mode)	Slučajevi se odnose na puteve izlaganja u odnosu na bezbednost proizvoda i radnika. Za izlaganje proizvoda slučajevi su: <ul style="list-style-type: none"> • Mešanje; • Zaostatak rezidua; • Mehanički transfer; • Prenos vazduhom. Za izlaganje radnika slučajevi su: <ul style="list-style-type: none"> • Inhalacija; • Transdermalno; • Ingestija; • Mehanički transfer. 																

Potencijalno neizvršenje	Navesti potencijalna neizvršenja- za svaki od slučajeva kada će doći do izlaganja. Na primer, mešanje se može desiti usled ljudske greške. Kritično je izlaganje proizvoda. Ako se izlaganje proizvoda kontroliše na izvoru tada je profesionalno izlaganje određeno. Ako se izlaganje proizvoda kontroliše namenom ili izdvajanjem opreme/ pogona, tada je neophodna kvalitativna ili kvantitativna procena profesionalnog izlaganja u odnosu na OEL. Za pacijenta treba uzeti u obzir ciljnu populaciju i put primene. Takođe puteve izlaganja treba razmotriti i prilikom procene profesionalnog izlaganja, ako i različite bioraspoloživosti.
Potencijalni efekti neizvršenja	Lista efekata neizvršenja u odnosu na populacije pacijenata i radnika. Za svaki element u pogonu može postojati po nekoliko procesnih koraka; za svaki procesni korak može postojati više potencijalnih slučajeva neizvršenja, a za svaki od potencijalnih slučajeva neizvršenja može postojati više potencijalnih efekata. Za svaki od potencijalnih efekata treba da postoji procena i ocena prema svim ostalim kolonama analize sve do RPN koji je zbira ocena ozbiljnosti, verovatnoće pojave i detekcije (ozbiljnost x verovatnoća x detekcija = RPN).
Ozbiljnost	Ocena ozbiljnosti rizika numeričkim vrednostima. Na primer, mogu se koristiti ocene 1,3,5,7 i 10 kao što je dato u Tabeli 4.
Potencijalni uzroci	Lista uzroka neizvršenja. Uzroci mogu biti višestruki pri čemu se efekti neizvršenja i ozbiljnost ponavljaju.
Verovatnoća pojave	Vrednosti bazirane na stvarnom ili procenjenom nivou pojave određenog rizika. (Tabela 4.)
Postojeća kontrola	Identifikacija postojećih kontrolnih metoda.
Mogućnost detekcije	Mogućnost detektovanja neizvršenja. Ako neizvršenje nije moguće detektovati, ocena je 10, a ako je neizvršenje očigledno ocena je 1. (Tabela 4.)
RPN	To je proizvod ozbiljnosti, verovatnoće i detekcije. Ovaj broj određuje dva faktora: Faktor 1- Procena rizika. Svaki proizvođač treba da odredi zone prihvatljivosti za RPN ocene. Treba odrediti zonu prihvatljivosti, zonu koja zahteva intervencije i popravke, kao i zonu koja zahteva obustavu proizvodnje dok se određene mere ne implementiraju. Slika 11. Faktor 2- Prioritet rizika. Rangiranjem numeričkih vrednosti mogu se odrediti prioriteti od najvećeg do najmanjeg u skladu sa RPN ocenom. FMECA formi mogu se pridodati kolone za sumiranje kontrolnih mera i procenu nakon njihove implementacije.
Aktivnosti	Lista kontrolnih mera (inženjerskih, administrativnih, proceduralnih i formulacijskih) koje se mogu implementirati radi redukcije RPN do prihvatljive vrednosti.
Zaduženja	Identifikovanje menadžera projekta/ odgovornih osoba za implementaciju.
Rokovi	Postavljanje ciljnih datuma za izvršenje aktivnosti.
Rezultati	Pregled izvršenih mera, poželjna je i kvantitativna procena.
Ozbiljnost	Procena rizika i izražavanje u istim numeričkim vrednostima nakon izvršenih kontrolnih mera.
Verovatnoća pojave	Procena verovatnoće pojave rizika nakon izvršenih kontrolnih mera.
Mogućnost detekcije	Mogućnost detekcije neizvršenja nakon izvršenih kontrolnih mera. Ako neizvršenje nije moguće detektovati, ocena je 10, ako je neizvršenje očigledno ocena je 1.
RPN	Finalna, ponovna procena ozbiljnosti, verovatnoće i detekcije. Ako je RPN u okviru kriterijuma prihvatljivosti, proces je završen i dovoljan je rutinski monitoring. Ako je vrednost iznad zone prihvatljivosti, tada treba ponovo proceniti kontrolne mere dok god se ne dostigne vrednost u okviru prihvatljivih limita.

13.2.1. Ocena ozbiljnosti, verovatnoće i prihvatljivosti

Tabela 4. prikazuje jedan od pristupa oceni rizika. Ozbiljnost zavisi od izlaganja ciljne populacije, bilo da se radi o pacijentima ili o radnicima. Kako su za ovakvu analizu rizika često potrebne dodatne definicije, FMECA analizu treba da izvodi multidisciplinarni tim.

Svaku ocenu treba pažljivo proceniti, na primer, u koloni za ozbiljnost ako je moguć ishod usled opasnosti, smrt, tada ocena treba da je najveća, bez obzira na olakšavajuće faktore. U koloni za verovatnoću olakšavajući faktori mogu biti uzeti u obzir, na primer, ako su potencijalni kontaminant i target proizvod razdvojeni kampanjom, to značajno smanjuje verovatnoću. Detekcija se ocenjuje na osnovu mogućnosti da se izlaganje detektuje.

Za svaki korak ozbiljnost (S- severity), verovatnoća (O- occurrence) i detekcija (D- detection) se množe i dobija se konačna ocena: $S \times O \times D = RPN^{25}$.

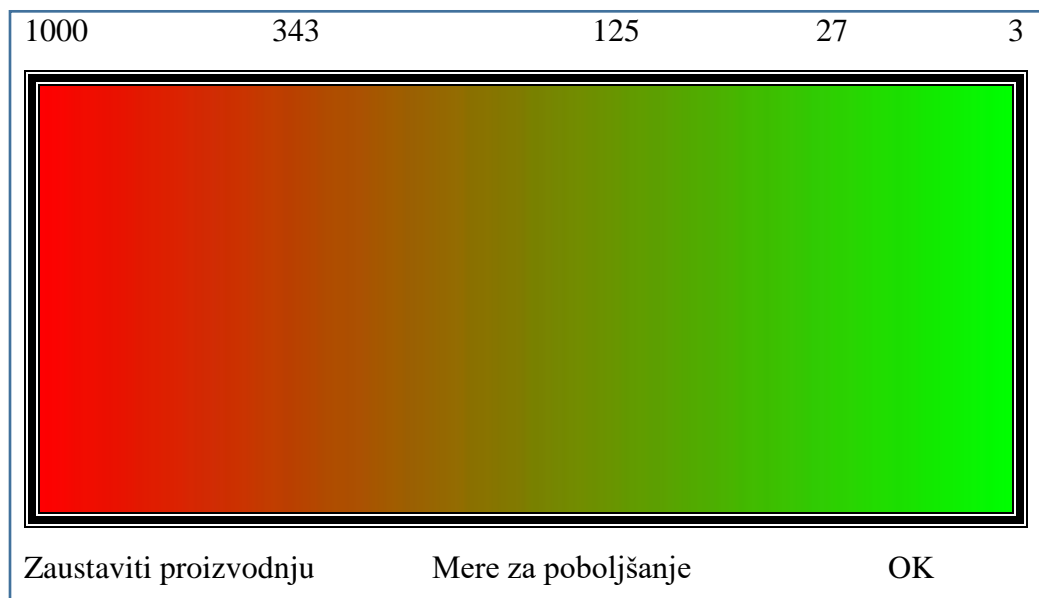
Tabela 4: FMECA ocenjivanje

<u>RPN/ Ozbiljnost/ Verovatnoća/ Detekcija</u>			
Vrednost	Ozbiljnost	Verovatnoća	Detekcija
10	Povreda pacijenta ili zaposlenog	Više od jednom po šarži	Nije moguća detekcija postojećim metodama
7	Ekstremno nezadovoljstvo kupca	Jednom po šarži	Sve ručne provere
5	Moguća reklamacija/ žalba	Jednom u 6 meseci	Statističko uzorkovanje
3	Manja neprijatnost koja ne rezultuje gubicima	Jednom u 1-3 godine	100% inspekcija
1	Ne primećuje se i ne utiče na performanse	Jednom u više od 5 godina	Očigledno, monitoring i alarmi

Moguće ocene u ovom primeru su od 1 ($1 \times 1 \times 1=1$) do 1000 ($10 \times 10 \times 10 = 1000$). Svaka organizacija treba da odredi sistem ocenjivanja koji će se koristiti u okviru FMECA metode. Sistem bi trebalo da se dosledno primenjuje u okviru organizacije za svaki projekat čime se doprinosi uspostavljanju sistema kvaliteta unutar organizacije. Na **Slici 11.** prikazani su opsezi za određene rezultate. Potreban je oprez prilikom određivanja oblasti za preduzimanje potrebnih mera kada se procena zasniva samo na RPN broju. Na primer, procesni korak koji ima 10 za ozbiljnost, 10 za verovatnoću i 1 za detekciju nije podjednako rizičan kao procesni korak koji ima ocenu 10 za ozbiljnost, 1 za verovatnoću i 10 za detekciju, iako imaju iste konačne ocene u pogledu RPN.

Mogućnost detekcije je veoma važna u određivanju rizika, ako postoje pouzdani načini da se neizvršene detektuje, tada se povećana verovatnoća do nekog stepena može tolerisati; ako događaj ne može uspešno da se detektuje, tada bi verovatnoća i ozbiljnost trebalo da budu male kako bi se rizik prihvatio. U FMECA analizi mogućnost detekcije ima podjednak značaj kao i ozbiljnost i verovatnoća.

²⁵ engl. Risk Priority Number- RPN- ocena prioriteta rizika



Slika 11. FMECA RPN ocene

14.0. PREGLED RIZIKA

ICH Q9 [2] navodi da proces upravljanja rizikom treba da bude stalan proces u okviru procesa upravljanja kvalitetom (**Slika 1.**). To podrazumeva implementaciju mehanizama za pregled internih procesa kao i eksternih događaja.

Treba sprovoditi periodično preispitivanje svih aspekata sistema upravljanja rizikom u cilju provere da je efektivno primenjen kao i u cilju implementacije poboljšanja procesa. U okviru preispitivanja treba proceniti i svako odstupanje i sve kontrole izmena koji mogu imati uticaj na potencijal izlaganja (proizvoda ili osoblja) ili koji mogu imati uticaj na zaključke prethodno sprovedene analize rizika. Ukoliko izmene imaju uticaja na sistem i potencijal izlaganja mogu biti neophodne i izmene sistema. Svaku procenu i novu analizu rizika treba adekvatno dokumentovati.

Svaka izmena u profilu rizika treba da se navede u okviru komunikacije rizika.

15.0. KOMUNIKACIJA RIZIKA

ICH Q9 [2] definiše komunikaciju rizika (**Slika 1.**) kao proces razmene informacija o riziku i upravljanju rizikom između donosilaca odluka i ostalih članova tima. U okviru sistema kvaliteta organizacije, treba da budu određene odgovorne osobe za komunikaciju rizika, redosled i frekvencija prenošenja informacija, a sve u cilju osiguranja efikasnog upravljanja rizikom.

16.0 VALIDACIJA PROCESA ČIŠĆENJA

Farmaceutski proizvodi i aktivne farmaceutske supstance (API) mogu biti kontaminirane sa drugim farmaceutskim proizvodima ili aktivnim supstancama, sredstvima za čišćenje, mikroorganizmima ili drugim materijalima (česticama iz vazduha, česticama prašine,

lubrikansima, sirovinama, međuproizvodima, pomoćnim materijalima). U mnogim slučajevima, ista oprema se može upotrebiti za proizvodnju različitih proizvoda. Da bi se izbegla kontaminacija sledećih proizvoda, potrebne su adekvatne procedure čišćenja opreme. [9]

Praktično svaki aspekt farmaceutske proizvodnje uključuje čišćenje, od početnog uzorkovanja sirovina do pakovanja. Primarni cilj čišćenja opreme je eliminacija nečistoće i svih ostataka bilo hemijskih, fizičkih ili mikrobioloških. Da bi se upoznali svi faktori koji utiču na čišćenje opreme mora se odgovoriti na seriju pitanja:

- Šta treba da se očisti?
- Od čega je napravljena oprema koja treba da se očisti?
- Koje supstance treba eliminisati čišćenjem opreme?
- Kako će se eliminisati?
- Kako će se proceniti da je čišćenje zadovoljavajuće?
- Koji su dozvoljeni limiti za ostatke?

17.0 OPŠTE METODE ČIŠĆENJA I KONCEPTI

Pre svega potrebno je razumeti različite koncepte i prakse koji se koriste u farmaceutskoj industriji za čišćenje procesne opreme.

Uobičajene metode čišćenja mogu biti podeljene na:

- Proceduru ručnog čišćenja,
- Proceduru poluatomatskog čišćenja i
- Proceduru automatskog čišćenja.

Bez obzira koja metoda se upotrebljava ona mora biti dokumentovana i kontrolisana, kroz upotrebu standardnih operativnih procedura. Procedure čišćenja moraju biti pogodne za upotrebu, a to će biti provereno validacijom čišćenja. Validacija čišćenja mora da obezbedi da ostaci prethodnog proizvoda, koji je proizveden na istoj opremi, kao i ostaci deterdženta ili mikroorganizmi neće uticati na kvalitet proizvoda.

Ove procedure moraju uključiti jasne i nedvosmislene detalje o:

- ✓ Odgovornostima za izvođenje i praćenje čišćenja,
- ✓ Opremi i delovima opreme koji treba da budu očišćeni,
- ✓ Proizvodu od koga se oprema čisti, rastvorljivosti aktivne supstance,
- ✓ Sredstvima, i pomoćnoj opremi koja se koristi za čišćenje (npr. četke, krpe, pumpe)
- ✓ Vremenu početka pranja i trajanju pranja,
- ✓ Vremenu ispiranja,
- ✓ Načinu i vremenu trajanja sušenja opreme,
- ✓ Zaštiti od spoljnog uticaja posle čišćenja (npr. pokrivanje očišćenih površina),
- ✓ Maksimalno dozvoljenom vremenu držanja neoprane opreme (od završetka proizvodnje do početka čišćenja), kao i o vremenu držanja oprane opreme (od završetka čišćenja opreme do početka proizvodnje),

- ✓ Definisaniu maksimalne dužine kampanjske proizvodnje, nakon koje mora da se obavi kompletno čišćenje opreme,
- ✓ Uputstvu o mogućem praćenju čišćenja,
- ✓ Dokumentovanju čišćenja,
- ✓ Kao i uslovima pod kojim se obavlja procedura čišćenja.

Mora biti jasno napravljena razlika između: čišćenja prilikom prelaska sa serije na seriju istog proizvoda i kompletnog čišćenja opreme.

Čišćenje prilikom prelaska sa serije na seriju istog proizvoda (Batch to batch cleaning) obavlja se:

- ❖ Nakon svake proizvedene serije istog proizvoda, ali samo tokom određenog broja proizvedenih serija ili određenog vremenskog perioda, nakon čega se pristupa kompletnom čišćenju opreme. Treba definisati i potvrditi nakon koliko serija istog proizvoda možemo primenjivati ovu proceduru.
- ❖ U slučaju kada je aktivna komponenta ista ali promena sa slabije na jaču dozu.

Kompletno čišćenje (Complete cleaning) se obavlja:

- ❖ Prilikom prelaska sa jednog proizvoda na drugi.
- ❖ Kada je u pitanju isti proizvod ali se prelazi sa jače na slabiju dozu.
- ❖ Kada je u pitanju ista aktivna komponenta, a različita boja.
- ❖ Kada intervencije tehničkog održavanja (preventivno / korektivno održavanje) imaju uticaja na površinu opreme koja dolazi u kontakt sa proizvodom.
- ❖ Kada oprema nije korišćena određeno vreme, na primer, 14 dana.
- ❖ I na primer, nakon određenog, definisanog vremena korišćenja opreme za proizvodnju istog proizvoda npr.nakon 5 radnih dana ili 10 proizvedenih serija istog proizvoda.

17.1 DOKUMENTACIJA VALIDACIJE ČIŠĆENJA

Pored ispunjenja osnovnih preduslova da bi se pristupilo validaciji procesa čišćenja:

- Detaljnog definisanja procedure čišćenja,
- Izvršene instalacione i operacione kvalifikacija opreme,
- Izvršene kvalifikacije i kalibracije analitičkih instrumenata,
- Obavljene validacije analitičkih metoda,
- Izvršene i dokumentovane obuke osoblja po procedurama čišćenja opreme, uputstvima uzorkovanja i analitičkim metodama i drugim procedurama koje se odnose na validaciju čišćenja.

Potrebno je pripremiti i odobriti dokumentaciju validacije procesa čišćenja:

- Master plan validacije procesa čišćenja,
- Protokol validacije procesa čišćenja,
- Izveštaj validacije procesa čišćenja.

U master planu validacije procesa čišćenja, koji je osnovni dokument validacije procesa čišćenja, data je:

- Politika validacije čišćenja
- Cilj
- Odgovornosti
- Oblasti primene
- Strategija – pristup validaciji čišćenja kojom se definiše :
 - ✓ Sva oprema koja se koristi u izradi proizvoda, vrši se grupisanje opreme, vrši se odabir po zapremini najveće i najmanje opreme koja se uključuje u validaciju procesa čišćenja, definiše se površina opreme.
 - ✓ Slučajevi kada se vrši validacija čišćenja.
- Analiza rizika
 - ✓ Vršiti se grupisanje proizvoda „Bracketing products“ i odabir najgoreg slučaja „Worst case“ koji će se validirati
- Period revalidacije
- Planiranje validacija
- Obuka
- Bibliografija
- Prilozi

Procedura ručnog čišćenja

Procedura ručnog čišćenja opreme po definiciji zavisi od operatera. Ovo ne znači da takva procedura nije efikasna. Naprotiv, dobro osmišljena, dobro napisana procedura ručnog čišćenja kada je izvode kvalifikovani dobro obučeni operateri, može biti uspješnija od automatizovanih metoda čišćenja. [10]

Nije moguće navesti sve moguće sekvence čišćenja koje mogu biti korišćene, ali ogroman broj procedura čišćenja slede isti osnovni format:

- a) Demontaža opreme (ukoliko se to zahteva).
- b) Pregled opreme, usisavanje i predpranje upotrebom česmene vode da bi se otklonili svi vidljivi ostaci.
- c) Pranje opreme.
Ukoliko je potrebna upotreba hemijskih sredstava, ovo je faza čišćenja gde će hemijska sredstva biti upotrebljena. Hemijska sredstva moraju biti odobrena i njihova koncentracija i količina mora biti definisana u proceduri. Temperatura vode ili rastvora sredstva za čišćenje mora biti navedena, kao i opseg zahtevane temperature koja mora biti kontrolisana.
- d) Procedura ručnog pranja često uključuje pranje demontiranih delova van mesta gde se oprema nalazi i tom prilikom se često upotrebljava pomoćna oprema COP (Clean- Out – of-Place). **Slika 12.**
- e) Početno ispiranje.
Ova faza se koristi da bi se otklonili kako ostaci prethodnog proizvoda, tako i ostaci sredstva za čišćenje (deterdženta). Obično se za početno ispiranje koristi česmena voda, mada se u nekim slučajevima koristi i prečišćena voda. Količina vode za početno ispiranje

mora biti definisana u proceduri čišćenja. U ovoj fazi treba obratiti pažnju da su neka sredstva čišćenja inkompatibilna sa lekom. Na primer otklanjanje ostatka hlorheksidina (katjon) sa anjonskom površinski aktivnom supstancom rezultiraće stvaranje ostataka koji su lepljivi za površinu opreme i koji se teško uklanjaju.

f) Završno ispiranje se koristi da bi se smanjila količina bilo kojeg ostatka do traženog nivoa. Za završno ispiranje se obično koristi prečišćena voda ili voda za injekcije. Količina upotrebene vode za završno ispiranje mora biti definisana u proceduri čišćenja.

g) Ponovna montaža opreme koja se sprovodi na definisan način da bi se sprečila naknadna kontaminacija očišćene opreme.

h) Obavezno sušenje opreme i dezinfekcija sa odgovarajućim propisanim dezinficijensom najčešće 70 % izopropil alkoholom ili etanolom.



Uređaj za potapanje delova- COP

Čišćenje izvan mesta
(Clean out of place)

- Obezbeđuje konzistentnije i brže čišćenje od ručnih metoda.
- COP recirkulišu rastvor deterdženta radi efikasnijeg čišćenja cevovoda, creva i drugih delova mašina čime se smanjuje oštećenje tih delva.
- Propeleri sa strane i na krajevima uređaja stvaraju turbulenciju koja efektivno uklanja rezidue sa svih delova i površina.
- Veliki broj modela i posebnih dodataka omogućava COP rezervoarima da budu specifično dizajnirani za fabriku.

Najčešće se peru:

- pumpe od motora, impeleri i dr.
- creva, razne cevi i slično
- zavrtnji šrafovi i drugo
- mikseri, mešači, sita i dr.
- posude za merenje i dr.

CIP štedi vreme i poboljšava čišćenje

Problem

Problem

Slika 12. Pomoćna oprema za čišćenje delova opreme van mesta proizvodnje

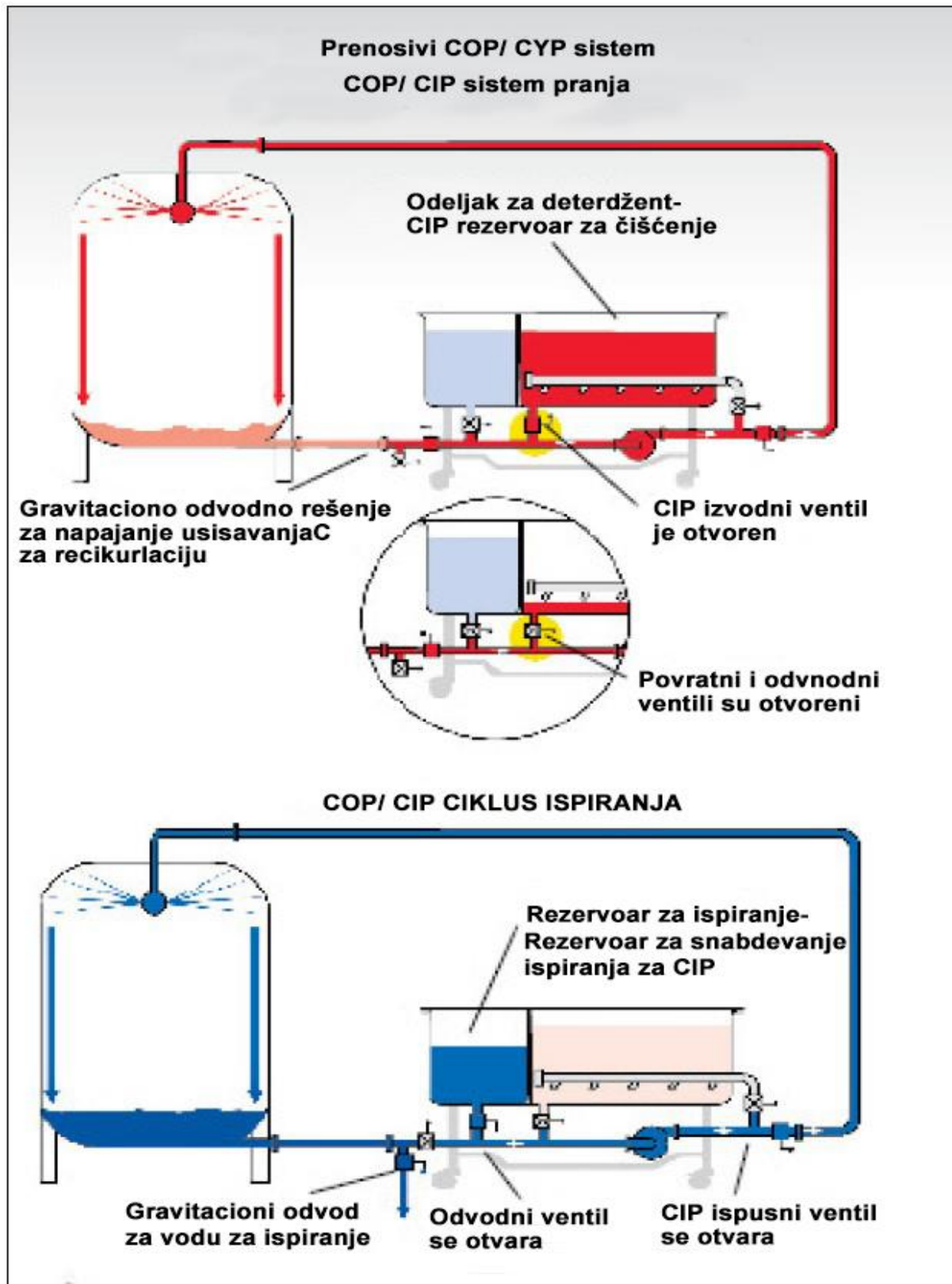
Procedura poluautomatskog čišćenja

Pod poluautomatskom opremom za čišćenje procesne opreme podrazumevamo, opremu za čišćenje tipa kabineta ili opremu tipa mašine za pranje sudova i slične sisteme. Ovi sistemi imaju puno karakteristika automatskih sistema, ali zahtevaju mnogo obimniju intervenciju operatera. Portabl CIP sistemi (**Slika 13.**) se privremeno instaliraju na opremu koja treba da bude očišćena. Najčešće se upotrebljavaju za čišćenje zatvorenih sudova takvih kao što su mešalice i tankovi.



Slika.13: Portabl CIP sistem

Pranje demontiranih delova van mesta gde se oprema nalazi često se obavlja kombinacijom COP/CIP sistema kao što je prikazano na **Slici 14.** (Clean-Out –of-Place / Clean-In- Place).



Slika 14: Portabl COP/CIP system

Procedura automatskog čišćenja

Za proces automatskog čišćenja (CIP sistemi), moraju biti definisani procesni parametri npr. pritisak, temperatura, vreme. Odgovorno osoblje mora da bude obučeno da radi po proceduri. Najuočajanije potpuno automatizovane procedure čišćenja su CIP sistemi određeni za čišćenje velike opreme ili delova opreme bez njihove demontaže i otvaranja (**Slika 15.**).

Ovi sistemi redukuju učešće operatera, ali tako ne redukuju i mogućnost da se tokom procedure čišćenja, u različitim fazama oprema proverava i ukoliko je potrebno ponavljaju neke faze čišćenja. Ova automatizovana procedura mora da funkcioniše i da bude efikasna bez obzira na stanje opreme (na primer, nekompletno dešaržiranje granulata).

Najefikasniji put implementacije CIP tehnologije je da se ugradi u proces. To uključuje dodatne sprej sisteme, tankove, prskalice, u cilju automatizacije procesa čišćenja. Ovakvi sistemi često obezbeđuju kontinuirano praćenje i kontrolu parametara čišćenja, uključujući protok, koncentraciju deterdženta, temperaturu i vreme, tokom redovnog procesa čišćenja i tokom procesa validacije čišćenja. Na kraju linije CIP sistema, a posle oprane opreme, često se izvode merenja pH, TOC ili provodljivosti u cilju potvrđivanja efikasnosti procedure pranja.

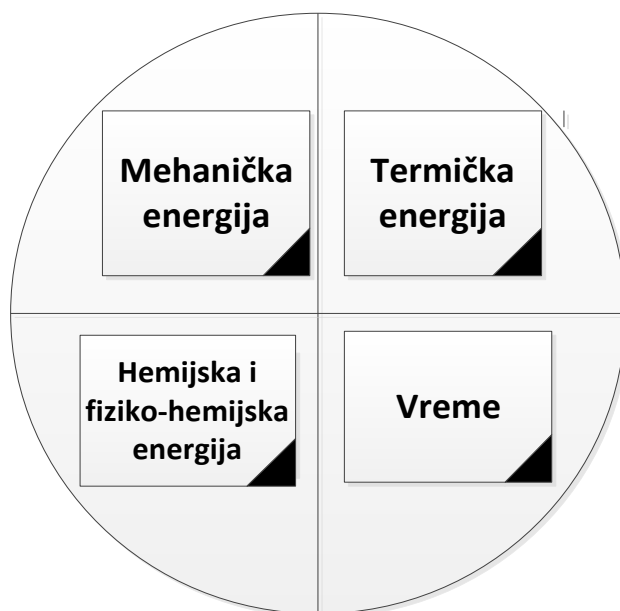


Slika 15: Sistem za automatsko čišćenje sa dva tanka

17.2 OPTIMIZACIJA PROCEDURE ČIŠĆENJA I MOGUĆNOSTI VALIDACIJE

Kada se priprema procedura čišćenja treba da se zna da su rezultati procedure čišćenja određeni uticajem četiri faktora i njihovom međusobnom interakcijom.

Adekvatnom kombinacijom ova četiri faktora možemo ostvariti uspešno čišćenje opreme.



Slika 16: Faktori koji utiču na process čišćenja

Da bi se garantovala efikasnost procedure čišćenja u „najgorem slučaju“, „najgori slučaj“ mora biti tačno definisan. Prva stvar koja treba da se odredi je ta da li će se ista procedura koristiti za pranje opreme posle upotrebe opreme za proizvodnju različitih proizvoda, ili će se u zavisnosti od različitih osobina proizvoda, za pranje iste opreme zahtevati nekoliko procedura čišćenja.

U okviru svake grupe proizvoda, za koju se zahteva posebna procedura čišćenja (npr. za proizvode rastvorne u bazi ili proizvode rastvorne u kiselini) proizvod koji je najteže oprati smatraće se najgorim slučajem „worst case“.

Ukoliko je procedura dizajnirana na takav način, da proizvod koji smo definisali kao najgori slučaj može biti očišćen na pouzdan način, onda se može garantovati da će ta procedura biti efikasna i za sve druge proizvode iz iste grupe koje je lakše oprati.

17.3 USPOSTAVLJANJE HEMIJSKIH, MEHANIČKIH, TEMPERATURNIH I VREMENSKIH PARAMETARA

Sredstva za čišćenje se uglavnom biraju na osnovu karakteristika rastvorljivosti izabranog proizvoda koji je najgori slučaj. Ove osobine su određene ne samo na osnovu aktivne komponente,

koja se najverovatnije nalazi u malim količinama u proizvodu, već takođe i na osnovu svih ostalih supstanci prisutnih u formulaciji. [11]

Za selekciju sredstava za čišćenje kao podesan kriterijum koristi se stepen rastvorljivosti pre svega aktivne komponente proizvoda. U praksi, najviše formulacija sadrži sastojke sa različitim karakteristikama u pogledu rastvorljivosti, što zahteva kombinaciju različitih sredstava za čišćenje. Za validaciju čišćenja neophodno je da se zna tačan sastav sredstva za čišćenje koje ne sme da sadrži boje, aromu i konzervanse.

Takođe se mora uzeti u razmatranje optimalna koncentracija sredstva za čišćenje, kao i temperatura, mehanička energija i vreme za koje će sredstvo za čišćenje delovati. Povišenom temperaturom, pojačava se hemijska i fiziko-hemijske reakcije (upotreba tople vode ili pare). Upotrebom mehaničke energije, tretiranje prljave opreme usisavanjem, pritiskom, ultrazvukom pojačava se efekat čišćenja. Ukoliko su hemijska reakcija, temperatura i mehanička energija optimalno određene, vreme kao faktor čišćenja može biti limitirano na minimum. U **Tabeli 5**. sumirani su svi aspekti koji se moraju uzeti u razmatranje tokom optimizacije procedure čišćenja:

Tabela 5: Aspekti u toku optimizacije procesa čišćenja

Faktori uticaja	Aspekti optimizacije
Termička energija	<ul style="list-style-type: none"> Razmatranje specifikacije proizvođača koja se tiče optimalnog područja Aktivnosti sredstva za čišćenje Prilagodavanje u zavisnosti od kontaminacije Prilagodavanje radnim uslovima (CIP ili ručno čišćenje) Ušteda vremena kroz eksterno zagrevanje Obezbeđenje konstantne temperature Obezbeđenje kontrole temperature i njene provere <p>Pravilo: Koristiti što je moguće višu temperaturu.</p>
Hemijska energija	<ul style="list-style-type: none"> Identifikacija proizvoda kao najgori slučaj Karakterizacija proizvoda koji je najgori slučaj Selekcija sredstava za čišćenje Pogodnosti za proizvod „najgori slučaj“ Kompatibilnost materijala Bezbednost na radu Ekološka kompatibilnost Poznavanje sastava Informacije o izmenama sastava Potvrda prihvatljivosti u skladu sa regulativom za hranu Cena Utvrđivanje koncentracije sredstva za čišćenje u skladu sa temperaturom, mehaničkom energijom i vremenom njegovog delovanja. <p>Pravilo: Koristiti onoliko koliko je neophodno, što je moguće manje.</p>
Mehanička energija	<p>Ručno čišćenje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Selekcija pogodnog pribora (npr. sundera, četki, brizgalice pod pritiskom) WIP/CIP čišćenje: Selekcija pogodnih sprej raspršivača Dovoljan broj i odgovarajuća pozicija sprej raspršivača Izbegavanje mrtvih uglova/mesta ispiranja Obezbeđenje dobrog pritiska za raspršivanje vode/rastvora Obezbeđenje dobrog protoka rastvora/vode <p>Pravilo: Koristiti što je moguće veću mehaničku energiju.</p>
Vreme	<ul style="list-style-type: none"> U cilju postizanja efekta optimalnim podešavanjem hemijskih, temperaturnih i mehaničkih faktora, vreme čišćenja svesti na minimum. Kritična inspekcija radnih procedura u okviru ukupnih procesa (početno čišćenje, montaža/demontaža, ispiranje, sušenje). Garantovanje kontinuiteta ukupnog procesa <p>Pravilo: Što je kraće moguće.</p>

17.4 STRATEGIJA / PRISTUPI VALIDACIJI ČIŠĆENJA I ANALIZA RIZIKA

Postoje različite strategije, pristupi validaciji procesa čišćenja koji su prilagođeni ciljevima kompanije da bi se kompletirao validacioni program.

Osnovna razlika između američkih regulatornih vlasti FDA i evropskih EU GMP je ta da FDA zahteva da se validacija čišćenja obavlja za svaki proizvod, a da se do trenutka kada se validacija čišćenja kompletira, svaki put radi verifikacija čišćenja, dok se u skladu sa zahtevima EU GMP proizvodi grupišu na osnovu osobina aktivne komponente, i vrši se odabir najgoreg slučaja i radi validacija čišćenja samo za odabrani proizvod.

Koji će se pristup odabrati zavisiće od regulatornih vlasti kao i od:

- broja proizvoda koji se proizvode u fabrici,
- tipa opreme i broja iste opreme,
- mešavine proizvoda / međuproizvoda proizvedenih u fabrici.

18.0 VALIDACIJA PROCESA ČIŠĆENJA

Iako je validacija čišćenja formalno definisan i dobro prepoznatljiv zahtev regulatornih vlasti, ona je i dalje problem za mnoge proizvođače i inspektore.

Evropski GMP [1] zahteva da „Oprema za proizvodnju mora biti projektovana, smeštena i održavana na način koji odgovara nameni. Oprema mora biti instalirana na način koji sprečava svaki rizik od greške ili kontaminacije. Postupci popravki i održavanja ne smeju predstavljati opasnost po kvalitet proizvoda.”

Evropski GMP takođe zahteva da „Oprema za proizvodnju mora biti projektovana na način koji omogućava njeno lako i potpuno čišćenje. Oprema se mora čistiti prema detaljnoj, pisanoj proceduri i čuvati isključivo u čistim i suvim uslovima. Oprema za pranje i čišćenje se mora odabrati i koristiti na način koji ne predstavlja uzrok kontaminacije. Oprema za proizvodnju ne sme predstavljati opasnost po proizvod. Delovi opreme za proizvodnju koji dolaze u kontakt sa proizvodom ne smeju biti reaktivni, odnosno apsorptivni u obimu koji može uticati na kvalitet proizvoda”.

FDA je još 1963 godine u GMP Regulativi (Deo 133.4) zahtevao da „Oprema treba da bude održavana čista... ..“ Veoma sličan zahtev za čišćenje opreme (211.67) je bio uključen u cGMP regulativi 1978 godine „Oprema treba da bude čišćena, održavana i dezinfikovana u odgovarajućim intervalima da bi se sprečio njen loš rad i kontaminacija koji bi mogli uticati na bezbednost, identitet, jačinu, kvalitet ili čistoću proizvoda”. Istorijski gledano FDA inspektori su uvek imali za cilj da tokom inspekcije otkriju nehigijenske delove proizvodnje usled neadekvatnog čišćenja i održavanja opreme i/ili usled slabog odsisnog sistema praha.

Takođe istorijski gledano, FDA je uvek bio više zabrinut zbog eventualne kontaminacije nepenicilinskih proizvoda sa tragovima penicilina ili unakrsnom kontaminacijom lekovitih

proizvoda sa potentnim steroidima. Veliki broj proizvoda u poslednjoj dekadi je bio povučen sa tržišta usled aktuelne ili potencijalne unakrsne- kontaminacije.

1988 godine desilo se povlačenja jednog proizvoda (Cholestyramine Resin USP) sa tržišta što je povećalo zabrinutost FDA u odnosu na unakrsnu kontaminaciju usled neodgovarajuće procedure. Naime bulk hemijske supstance upotrebljene da bi se proizveo odgovarajući lek, bio je kontaminiran međuproizvodom i degradacionim proizvodom pesticida. Verovalo se da je unakrsna kontaminacija nastala usled korišćenja istih kontejnera za čuvanje recikliranog rastvarača za proizvodnju pesticida i za proizvodni proces „Cholestyramine Resin“. Proizvođač nije imao adekvatnu kontrolu čišćenja kontejnera za rastvarače, nisu imali urađenu validaciju procesa čišćenja kontejnera ni sprovedenu verifikaciju procesa čišćenja. Druge kompanije su uvezle, pesticidima kontaminiranu hemijsku supstancu za finalnu proizvodnju svojih lekova. Ovo je rezultiralo kontaminacijom filtera fluidizacione sušnice sa ostacima pesticida što je dovelo do unakrsne kontaminacije mnogih proizvoda u toj fabrici, gde se u stvari nisu proizvodili pesticidi.

Dakle primarni cilj i korist od validacije čišćenja je da se:

- Identifikuje i koriguje potencijalni problem koji može uticati na bezbednost, efikasnost ili kvalitet sledeće serije proizvoda koji će se proizvesti na istoj opremi.
- Obezbedi usaglašenost sa nacionalnom regulativom,

Ukoliko se upotrebi dobar program validacije čišćenja nekoliko ozbiljnih problema mogu biti izbegnuti:

- Unakrsna kontaminacija sa aktivnom komponentom prethodno proizvedenog leka na istoj opremi.
- Kontaminacija sa ostalim materijalima (sredstva za podmazivanje opreme, ostaci sredstva za čišćenje, čestice pribora za čišćenje, opiljci opreme).
- Mikrobiološka kontaminacija

18.1 ELEMENTI VALIDACIJE PROCESA ČIŠĆENJA

Validacija čišćenja mora biti bazirana na dobrom naučnom rasuđivanju sa jasnim objašnjenjima. Validacija procesa čišćenja se izvodi da bi se potvrdila efikasnost procedure čišćenja za odgovarajuću opremu. Validacija procesa čišćenja je deo validacije kojom se obezbeđuje dokumentovana evidencija da se procedurama čišćenja dosledno uklanjaju hemijske supstance i mikrobiološki teret do unapred utvrđenih limita, i da će odobreni postupak čišćenja obezbediti opremu koja je pogodna za proizvodnju lekova.

Validacija procedura čišćenja uključuje sledeće aspekte:

- Vizuelni pregled površina koje su u kontaktu sa proizvodom, kao i površina koje nisu u kontaktu sa proizvodom, radi vizuelnog utvrđivanja eventualnog prisustva tragova prethodnog proizvoda.
- Prisustvo ostataka aktivne komponente

Brisevima ili kontakt pločama uzorkuju se kritična mesta na opremi koja su teška za čišćenje, a koja su bila u kontaktu sa proizvodom. Mesta uzorkovanja kao i način uzorkovanja moraju biti jasno definisani. Uzorci se ispituju na ostatke aktivne komponente leka koji je bio poslednji proizveden na toj opremi. Generalno HPLC (High Performance Liquid Chromatography) je najčešća analitička metoda koja se koristi da se kvantifikuju ostaci aktivne komponente. Mogu se upotrebiti i druge metode ukoliko su primenljive.

Ukoliko se upotrebljava TOC (Total Organic Carbon) metoda da bi se kvantifikovali ostaci aktivne komponente, sakupljaju se uzorci vode od poslednjeg ispiranja opreme.

- ✓ Mikrobiološki aspekt mora biti uključen u strategiju validacije.
- ✓ Mora se analizirati rizik kontaminacije.
- ✓ Razmatrati vreme čuvanja čiste opreme (mora se uraditi studija mikrobiološkog opterećenja opreme).
- ✓ Mora se uraditi test određivanja mikrobiološkog opterećenja.

Sterilnim brisevima uzorkuju se selektovane površine opreme, a zatim se određuje prisutan broj formiranih kolonija (CFU). Mesta i način uzorkovanja moraju biti jasno definisana i opisana u posebnoj proceduri. Ukoliko se odredi prisustvo i jedne kolonije, neophodno je da se izvedu odgovarajući testovi za identifikaciju mikroorganizama.

- Sredstva za čišćenje / deterdženti

Sredstva za čišćenje treba da olakšaju proces čišćenja, međutim ponekad su to i ostaci koji se najteže uklanjaju. Na primer, katjonski deterdženti prijanjaju veoma snažno za staklo i teško ih je ukloniti.

- ✓ Sastav deterdženta treba da bude poznat i da to budu sredstva koja su odobrena za farmaceutske industriju ili odobrena od strane regulatornih vlasti za industriju hrane.
- ✓ Kriterijumi prihvatljivosti treba da budu definisani.
- ✓ Njihovo uklanjanje treba da bude dokazano.

18.2 VALIDACIJA ČIŠĆENJA OPREME TOKOM KAMPANJSKE PROIZVODNJE

Kada zahtevi plana proizvodnje ne dozvoljavaju kompletno čišćenje posle proizvodnje svake serije istog proizvoda, mora biti izvedena validacija čišćenja tokom kampanjske proizvodnje. Tokom kampanjske proizvodnje više serija istog proizvoda, između proizvodnje dve serije, obavlja se „čišćenje opreme prilikom prelaska sa jedne na drugu seriju istog proizvoda“. Na kraju kampanjske proizvodnje više serija istog proizvoda, obavlja se „Kompletno čišćenje opreme.“ Uzorkovanje opreme se izvodi nakon poslednje serije proizvedene tokom kampanjske proizvodnje i svi rezultati testova moraju biti u skladu sa unapred utvrđenim kriterijumima prihvatljivosti. Radi dobijanja informativnih podataka, sa opreme se mogu uzeti i uzorci za ispitivanje ostataka aktivne supstance i posle pranja opreme prilikom prelaska sa serije na seriju istog proizvoda, kada je to moguće. Takođe se mogu uzeti i uzorci za određivanje mikrobiološkog opterećenja, da bi se potvrdilo da nema eksczesnog mikrobiološkog rasta na opremi, nakon njene duže upotrebe u kampanjskoj proizvodnji.

Nakon završetka kampanjske proizvodnje, mora biti izvedena validacija čišćenja površina opreme koji su u kontaktu sa proizvodom. Tri uzastopno izvedene verifikacije čišćenja, posle kampanjske proizvodnje, biće dovoljne za validaciju procedure čišćenja za kampanjsku proizvodnju.

Za validaciju čišćenja opreme tokom kampanjske proizvodnje najznačajnije je definisati maksimalno vreme korišćenja opreme (na primer 5 uzastopnih proizvodnih dana) ili maksimalan broj serija (10 serija istog proizvoda) nakon čega će se izvršiti „Kompletno čišćenje“. Naravno oprema će se tokom prelaska sa serije na seriju istog proizvoda čistiti, po proceduri „čišćenje opreme prilikom prelaska sa serije na seriju istog proizvoda“.

Ukoliko se kampanjska proizvodnja produži (na primer, ukoliko postoji potreba za proizvodnjom više od 10 uzastopnih serija istog proizvoda) mora se potvrditi da nije došlo do mikrobiološke kontaminacije opreme i mora se pripremiti novi protokol.

19.0 VALIDACIJA PROCESA U POGONU ZA PROIZVODNJU ČVRSTIH FARMACEUTSKIH OBLIKA U ABELA PHARM D.O.O.

Abela Pharm d.o.o. je farmaceutska kompanija koja se bavi razvojem, registracijom, proizvodnjom i prodajom farmaceutskih proizvoda i to dijetetskih suplemenata kao farmaceutske doziranih preparata, predmeta opšte upotrebe i medicinskih sredstava.

Analiza rizika za potrebe validacije čišćenja daje detaljan opis koraka za sve faze validacije procesa čišćenja, kao i pregled strategije i metodologije validacije čišćenja u Sektoru za proizvodnju dijetetskih suplemenata kao farmaceutske doziranih preparata, proizvoda opšte namene i medicinskih sredstava u fabrici AbelaPharm d.o.o.

Analiza rizika detaljno opisuje principe za dokumentovanu potvrdu kvaliteta čišćenja, a u cilju ispunjenja GMP zahteva.

Validacija je dokumentovana evidencija koja potvrđuje da će procedure, procesi ili aktivnosti konzistentno voditi do očekivanih rezultata. Ovo se postiže kroz uspostavljenje pisanih procedura koje se primenjuju i prate kroz procese i potvrđuju ukoliko se testiranjem dostignu unapred utvrđeni rezultati.

Analiza rizika je osnovni dokument za sve buduće aktivnosti validacije procesa čišćenja proizvodne linije za izradu čvrstih preparata. Analizom se utvrđuju osnovni kriterijumi na kojima će se zasnivati protokol, procedure uzorkovanja, izračunavanje kriterijuma prihvatljivosti, maksimalno vreme statusa „prljavo“, maksimalno vreme statusa „čisto“ obim prateće dokumentacije i prioriteta u sprovođenju aktivnosti tokom validacije procesa čišćenja.

Validacijom čišćenja se obezbeđuje dokumentovana evidencija da se čišćenjem opreme po postupku datom u pisanoj proceduri dosledno uklanjaju rezidue sredstava za pranje, supstanci, nečistoća, kao i mikrobiološko opterećenje do navedenih prethodno određenih i prihvatljivih limita.

Validacija procesa čišćenja se izvodi da bi se potvrdila efikasnost procedurom propisanog postupka čišćenja površina opreme koja dolazi u kontakt sa proizvodom (prethodno navedeno ne isključuje čišćenje površina koje ne dolaze u kontakt sa proizvodom, ali ovi postupci čišćenja ne podležu validaciji).

Kroz validaciju procesa čišćenja dokazujemo da proizvodna linija za izradu čvrstih preparata na kojoj je proizveden sledeći proizvod, a nakon proizvodnje odabranog najgoreg slučaja nije:

- Kontaminirana ostatkom sredstva za pranje;
- Kontaminirana mikroorganizmima;
- Kontaminirana proizvodom čija je proizvodnja završena.

Preduslovi za izvođenje validacije procesa čišćenja:

- Izdat validacioni plan;
- Izdata analiza rizika;
- Izdati protokoli za „najgore slučajeve“;
- Odabrana laboratorija čije su metode za ispitivanje validirane, selektivne i dovoljno osetljive da se mogu detektovati unapred utvrđeni prihvatljivi nivoi rezidua, nečistoća i mikrobiološka kontaminacija;
- Obezbeđen pribor za uzorkovanje
- Na opremi proizveden proizvod označen kao najgori slučaj,
- Oprema očišćena prema detaljnom pisanom radnom uputstvu
- Sredstva za pranje, ispiranje i dezinfekciju odobreni za upotrebu u farmaceutskoj industriji;

Ova Analiza rizika za potrebe validacije čišćenja se primenjuje na proizvodnoj liniji za izradu čvrstih preparata, koja je instalirana u Sektoru za proizvodnju dijetetskih proizvoda, proizvoda opšte namene i medicinskih sredstava u fabrici AbelaPharm.

U toku validacije procesa čišćenja odgovornosti su raspodeljene na osobe iz konsultantske firme Labmerit i osobe iz firme AbelaPharm d.o.o.

Zaduženja i odgovornosti konsultantske firme su:

- Izrada Analize rizika za potrebe validacije procesa čišćenja
- Izrada Protokola validacije procesa čišćenja
- Izviđenje uzorkovanja u skladu sa Protokolom validacije procesa čišćenja
- Unošenje rezultata testova u odgovarajući prilog protokola
- Učestvovanje u procesu ocene neusaglašenosti i po potrebi obavljanje ponavljanja uzorkovanja kada je to potrebno
- Vršenje analize rezultata na osnovu koje se izrađuje Izveštaj validacije procesa čišćenja

Zaduženja i odgovornosti AbelaPharm d.o.o:

- Pregledanje i odobravanje Validacionionog plana, Analize rizika za potrebe validacije čišćenja, Protokole validacije procesa čišćenja i Izvešaje validacije procesa čišćenja
- Vršenje izbora laboratorije za analizu uzoraka uzetih tokom validacije procesa čišćenja.
- Izrađivanje detaljnog radnog uputstva za proces čišćenja koji je predmet validacije
- Usklađivanje plana validacije procesa čišćenja sa planom proizvodnje
- Obezbeđivanje obučenog osoblja koje će sprovesti proces čišćenja

- Obezbeđivanje pribora potrebnog za uzorkovanje i transport uzoraka do laboratorije
- Određivanje limita detekcije za obojenu komponentu, korišćenjem opšteg principa datog u Analizi rizika
- Učestvovanje u procesu ocene neusaglašenosti i vršenje odobrenja ocene stepena kritičnosti neusaglašenosti
- Sprovođenje korektivnih mera u cilju otklanjanja detektovanih neusaglašenosti

19.1 STRATEGIJA VALIDACIJE PROCESA ČIŠĆENJA

Validacija procesa čišćenja je specifična za proizvod i opremu i podrazumeva procese čišćenja nakon svake od tri uzastopne serije (ili tri ciklusa u slučaju kampanjske proizvodnje). Procedura čišćenja se smatra validiranom ukoliko su čišćenja nakon tri uzastopno proizvedene serije odabranog najgoreg slučaja dosledno svela potencijalne kontaminante na unapred određeni nivo prihvatljivosti.

Površine (mesta) sa kojih se vrši uzorkovanje su prethodno selektovane kao najgori slučajevi tokom procesa pranja. U njihovom odabiru od velikog značaja može da posluži i iskustvo operatera. Za svaki tip brisa za uzorkovanje se određuje minimalni recovery kriterijum izvođenjem recovery studija.

Uvođenje novog proizvoda

Pre uvođenja novog proizvoda, mora biti izvršena procena njegovih faktora rizika kao i definisanje doze. Ukoliko se proceni da je neka od aktivnih komponenti manje rastvorljiva od aktivne komponente za koju je urađena validacija, toksičnija/ potentnija, ili se teže uklanja sa opreme onda se mora uraditi nova validacije procesa čišćenja.

Definisanje faktora rizika

Faktor rizika »**rastvorljivost**«

Proizvod sadrži nerastvornu ili slabo rastvornu aktivnu supstancu u posebnom rastvaraču, na određenoj temperaturi. Kao referenca koristi se rastvorljivost u vodi (g/l), na 20⁰C/ 25⁰C ali je pri odabiru najgoreg slučaja od velike važnosti rastvorljivost aktivne supstance u sredstvu za pranje.

Faktor rizika »**farmakologija**«

Proizvod sadrži komponente koje imaju najnižu vrednost LD50. što je prikazano u **Tabeli 6.:**

Tabela 6: Faktor rizika- farmakologija

Kategorija	LD50 oralne doze na pacovima (mg/kg telesne težine)
veoma toksično	< 25
toksično	25 - 200
štetno	200 - 2000

Tabela je data na osnovu direktive 67/548/EEC (Evropska direktiva klasifikacije, pakovanja i obeležavanja opasnih hemijskih supstanci)

Faktor rizika »formulacija«

Proizvod sadrži komponente koje je teško otkloniti sa opreme, kao što su obojene komponente, pigmenti, arome, ulja. Pri odabiru najgoreg slučaja od velike važnosti je i iskustvo operatera, koje se može uzeti kao četvrti faktor rizika. Pri odabiru najgoreg slučaja moraju se uzeti u obzir i veličine šarži, kao i udeo kritične komponente, ako ona ulazi u više različitih proizvoda.

Izvođenje validacije procesa čišćenja zasnivaće se na izboru najgoreg slučaja za proizvodnu liniju za izradu čvrstih preparata. Potvrda da je procedura čišćenja odgovarajuća za najgori slučaj ujedno će značiti da je procedura čišćenja odgovarajuća i za sve ostale proizvode koji se proizvode na liniji za izradu čvrstih preparata.

19.2 ODABIR NAJGOREG SLUČAJA (WORST CASE)

Pregled opreme na proizvodnoj liniji za izradu čvrstih preparata koja podleže validaciji procesa čišćenja:

1. Mešalica, tip kocke,
2. Kapsulirka,
3. Sito, veličina pora 2mm (za prihvat napunjenih kapsula),
4. Sahatno staklo (za napunjene kapsule) i
5. Blisterica.

Razmatranjem zastupljenih faktora rizika kod proizvoda koji se izrađuju na **Proizvodnoj liniji za izradu čvrstih preparata**, zaključuje se da je **najgori slučaj (worst case) Bulardi® plus kapsule**, zato što u svom sastavu ima *Saccharomyces boulardii*, koji spada u vrstu kvasaca sa svojstvima karakterističnim za probiotike i kao takav nerastvoran je u vodi i pogodan za razvoj mikroorganizama, odnosno njegove rezidue na opremi dovode do mikrobiološke kontaminacije sledećeg proizvoda. Ista komponenta i u istom udelu ulazi i u sastav Bulardi® kapsula za decu, ali kao gori slučaj po pitanju uklanjanja sa opreme se izdvaja Bulardi® plus, jer osim *Saccharomyces boulardii* u svom sastavu ima veći udeo Vivapur 101 koji je takođe nerastvoran u vodi u odnosu

na Bulardi® za decu. Poređenjem faktora rizika, uočava se da ima dosta proizvoda koji u svom sastavu imaju obojene komponente, koje predstavljaju problem prilikom pranja, jer ostavljaju obojene tragove na zidovima opreme, ali baš zbog obojenosti tih komponenti, moguće je vizuelno potvrditi očišćenost opreme, što olakšava proces čišćenja, što je nije primenljivo kod *Saccharomyces boulardii*. Iako Octacolanol 90% (ulazi u sastav Herbiko® Arteroprotect kapsula i Arteroprotect vlakana) nerastvoran u vodi, zbog njegove netoksičnosti (LD50 oralno kod pacova je jako velika > 18000mg/kg), kao i zbog toga što spada u grupu alkohola i što se dobro rastvara u organskim rastvaračima (Etanol), ne može predstavljati gori slučaj prilikom procesa čišćenja od jednog kvasca, kao što je *Saccharomyces boulardii*. Iako vitamin D3, koji ulazi u sastav nekoliko proizvoda nije rastvoran u vodi, ne predstavlja najgori slučaj, što zbog njegovog dosta manjeg udela u odnosu na udeo *Saccharomyces boulardii* u proizvodu Bulardi® plus, tako i zbog činjenice da je po svojoj strukturi *Saccharomyces boulardii* kvasac, čije rezidue na opremi dovode do mikrobiološke kontaminacije sledećeg proizvoda.

Na osnovu podataka navedenih u **Tabeli 7.**, predmet validacije procesa čišćenja Proizvodne linije za izradu čvrstih preparata nakon proizvodnje **Bulardi® plus kapsula** biće određivanje mikrobiološkog opterećenje opreme, čime će se ujedno potvrditi odsustvo aktivne komponente *Saccharomyces boulardii*, kao i određivanje rezidua sredstava za čišćenje. Ovom prilikom se neće određivati rezidue boja, jer faktor formulacije ne predstavlja faktor rizika.

Na osnovu Analize rizika biće generisan Protokol validacije procesa čišćenja proizvodne linije za izradu čvrstih preparata

Pregled proizvoda koji se izrađuju na liniji za izradu čvrstih preparata sa zastupljenim faktorima rizika prikazana je u **Tabeli 7.**

Naziv proizvoda	Sastav	Faktori rizika			Procena kritičnosti
		Rastvorljivost	Farmakologija	Formulacija	
Herbiko® Arteroprotect kapsule 10/ 20 kapsula	MK7 (vitamin K2)	X Octacosanol 90% nerastvoran u vodi	Y LD50, mg/kg: Octacosanol 90%: > 18000	Y	/
	Octacosanol 90%				
	Vivapur 101				
	Aerosil 200				
	Mg stearat				
Capsugel caps. PERL WHITE, size 1					
Herbiko® Afrička šljiva kapsule 10 kapsula	Suvi ekstrakt Afričke šljive	Y	Y	X Suvi ekstrakt Afričke šljive	/
	Sorbitol, pulvis				
	Mg stearat				
	Capsugel caps. DARK GREEN OPAQUE size 1				
Bulardi® plus kapsule 10 kapsula	Saccharomyces boulardii	X Saccharomyces boulardii nerastvoran u vodi	Y	Y	Z
	Vivapur 101				
	Kukuruzni skrob				
	Mg stearat				
Capsugel caps. DARK GREEN TRANSPARENT size 1					
Bulardi® za decu kapsule 10 kapsula	Saccharomyces boulardii	X Saccharomyces boulardii nerastvoran u vodi	Y	Y	/
	Zn citrat				
	Vivapur 101				
	Talk				
	Capsugel caps. IVORY size 1				

Naziv proizvoda	Sastav	Faktori rizika			Procena kritičnosti
		Rastvorljivost	Farmakologija	Formulacija	
Herbiko® K2D3 10/ 20 kapsula	MK7 (vitamin K2)	X	Y	Y	/
	Dry vitamin D3 100 DS/S				
	Capsulac 60				
	Vivapur 101				
	Aerosil 200				
	Mg stearat				
	Capsugel caps. IVORY size 1				
Naturoplex® Bрусnica kapsule 10/ 20 kapsula	Cranberry - Pacran prašak	Y	Y	X	/
	Capsulac 60				
	Talk				
	Mg stearat				
	Aerosil 200				
	Capsugel caps. NATURAL TRANSPARENT size 0				
Tensilen® kapsule 10/ 20 kapsula	Tiamin hidrohlorid (vitamin B1)	X	y	X	/
		Riboflavin (vitamin B2) rastvorljivost u vodi: 10-13mg/100ml na 25°C		Riboflavin (vitamin B2)	

Naziv proizvoda	Sastav	Faktori rizika			Procena kritičnosti
		Rastvorljivost	Farmakologija	Formulacija	
CARDIOvitamin® kapsule	Vitamin C	X Vitamin D3, nerastvoran u vodi	Y	Y	/
	Vitamin B ₆				
	Folna kiselina (u obliku Ca soli metilfolata)				
	Vitamin B ₁				
	Vitamin D ₃				
	Vitamin B ₁₂				
	Granulac 200				
	Vivapur 101				
	Skrob, kukuruzni				
	Aerosil 200				
	Mg stearat				
*Herbafast® Fiber – limun 200g	Vitamin C	X Vitamin D3, nerastvoran u vodi	Y	X BOJA - žuta E102 Aroma limuna	/
	Zn citrat, dihidrat				
	Vitamin D ₃ (65 IU)				
	Acesulfam K				
	Limunska kiselina				
	AROMA <i>limuna</i>				
	BOJA - žuta E102				
*Herbafast® Fiber – jagoda 200g	Vitamin C	X Vitamin D3, nerastvoran u vodi	Y	X BOJA - crvena E124 Aroma jagode	/
	Zn citrat, dihidrat				
	Vitamin D ₃ (65 IU)				
	Acesulfam K				
	Limunska kiselina				
	AROMA <i>jagode</i>				
	BOJA - crvena E124				

Naziv proizvoda	Sastav	Faktori rizika			Procena kritičnosti
		Rastvorljivost	Farmakologija	Formulacija	
*Herbafast® Fiber – čokolada 270g	Nutriose FM06 (dekstrin)	X	Y	X	/
	Vitamin C	Vitamin D3 (65IU), nerastvoran u vodi		AROMA čokolade	
	Zn citrat, dihidrat				
	Vitamin D ₃ (65 IU)				
	Acesulfam K				
	<i>AROMA čokolade</i>				
*Arteroprotect vlakna 92g	Limunska kiselina	X	Y	X	/
	Vitamin C	Octacosanol nerastvoran u vodi	LD50, mg/kg: Octacosanol: > 18000	BOJA – crvena (E122) BOJA – crvena (E124) BOJA - žuta (E102) BOJA - žuta (E102) Aroma crvene pomorandže	
	BOJA – crvena (E122)				
	BOJA – crvena (E124)				
	BOJA - žuta (E102)				
	Octacosanol				
	Vitamin B1				
	Acesulfam K				
	Aroma crvene pomorandže				
	Glukomanan				
**Flobian® kapsule 10/ 20 kapsula	FLOBIAN kapsule				Y

Tabela 7: Određivanje faktora rizika

X – oznaka za zastupljeni faktor rizika, Y – oznaka za nezastupljeni faktor rizika, Z – oznaka za procenjeni najgori slučaj; *Pri proizvodnji Herbafast® Fiber – limun 200g, Herbafast® Fiber – jagoda 200g, Herbafast® Fiber – čokolada 270g i Arteroprotect vlakna 92g od opreme koja podleže validaciji čišćenja koristi se jedino mešalica tip kocke.**Pri proizvodnji Flobian® kapsula 10/ 20 kapsula od opreme koja podleže validaciji čišćenja koristi se jedino blisterica.

Proizvod Bulardi® plus kapsule predstavljaju dijetetski proizvod u farmaceutsko doziranom obliku tipa kapsula koji je upisan u bazu podataka Ministarstva zdravlja Republike Srbije. Dijagram toka procesa proizvodnje prikazan je na **Slici 20**. Proces proizvodnje Bulardi® plus kapsula obavlja se na sledećoj opremi: mašina za kapsuliranje tipa MACOFAR MT 40 (**Slika 17.**) i mašina za blistiranje tipa UHLMANN KP1LA (**Slika 19.**), kao i homogenizator-kocka za mešanje praškastih supstanci (**Slika 18.**)



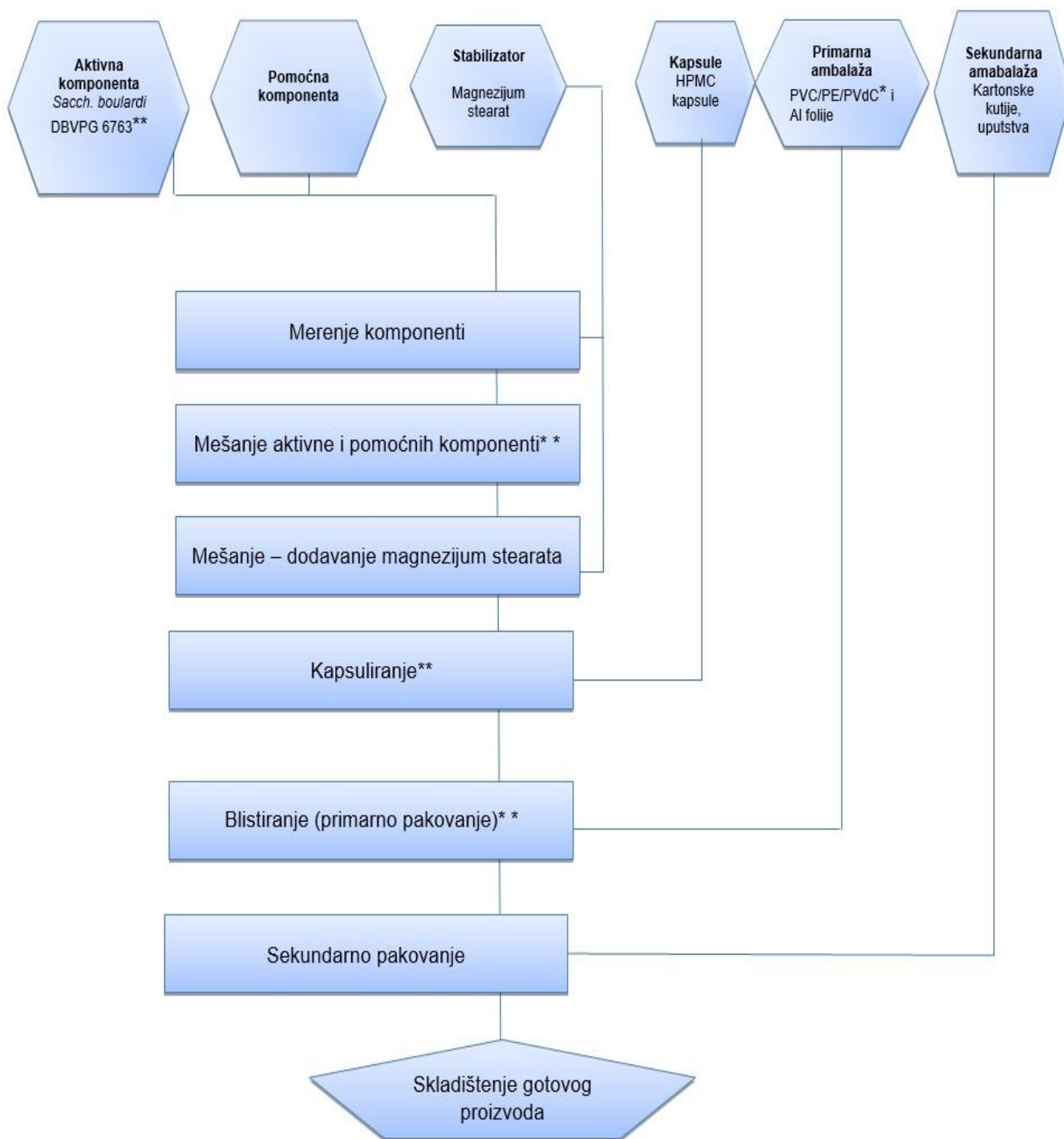
Slika 17: Mašina za kapsuliranje tipa MACOFAR MT 40



Slika 18: Homogenizator-kocka za mešanje praškastih supstanci



Slika 19: Mašina za blistiranje tipa UHLMANN KP1LA



Slika 20: Dijagram toka proizvodnje proizvoda Bulardi® plus kapsule

19.3 UZORKOVANJE

Mesta uzorkovanja i metode uzorkovanja su osnovni element (pored opštih) koji mora biti definisan u protokolima validacije procesa čišćenja.

Pri izboru mesta sa kojih će se vršiti uzorkovanje za potrebe fizičko hemijske i mikrobiološke kontrole rezidua polazi se od sledećih pretpostavki:

- Kontaminant je uniformno raspoređen u sledećoj proizvodnoj seriji;
- Biraju se „najteža mesta za čišćenje“ na opremi;
- Propisanim radnim uputstvom za čišćenja moguće je očistiti opremu do prethodno određenih limita;

Način uzorkovanja za određivanje rezidua sredstava za čišćenje

Uzorkovanje se vrši uzimanjem određene količine prečišćene vode od finalnog ispiranja opreme ili spiranjem površina za nepristupačna mesta. Za uzorkovanje se koristi obeleženi erlenmajer sa šlifom. Uzorkuje se 100ml prečišćene vode od finalnog ispiranja opreme (dela opreme) ili od spiranja površina sa nepristupačnih mesta.

Način uzorkovanja za određivanje mikrobiološkog opterećenja opreme

Uzorkovanje se vrši uzimanjem briseva ili uzimanjem određene količine prečišćene vode od finalnog ispiranja opreme, odnosno spiranjem površina sa nepristupačnih mesta. Uzimanje briseva se vrši sterilnim brisevima sa vatom ili sintetičkim materijalom (alginat ili rajon), koji su nakvašeni sa sterilnom 1% peptonskom vodom ili sterilnim fiziološkim rastvorom sa 1% peptonom ili fiziološkog rastvora koji neće inhibirati mikrobiološki rast. Bris se prisloni uz zid epruvete da se višak tečnosti otkaplje. Uzorak se sa ograničene površine uzima okretanjem brisa sleva u desno i zdesna u levo pet puta i gore dole pet puta. Nakon uzorkovanja, bris se stavlja u epruvetu sa 10ml sterilne 1% peptonske vode ili sterilnog fiziološkog rastvora sa 1% peptonske vode ili fiziološkog rastvora. Sa svakim setom uzoraka, laboratoriji se šalje i negativni kontrolni uzorak (blank sample). Površina sa koje se uzorkuje treba da bude 20cm². Kada se uzorkuje neravna površina, upotrebljava se fleksibilan šablon da bi se ograničila površina koja će biti uzorkovana. Za uzorkovanje koje se vrši uzimanjem određene količine prečišćene vode od finalnog ispiranja opreme, odnosno spiranjem površina za nepristupačna mesta koristi se obeleženi erlenmajer sa šlifom. Uzorkuje se 100ml prečišćene vode od finalnog ispiranja opreme (dela opreme) ili od spiranja površina sa nepristupačnih mesta. U protokolu validacije procesa čišćenja tačno će biti definisan način uzorkovanja za određeno mesto uzorkovanja (bris ili ispirak/isplaka). Uzorci se transportuju do laboratorije na temperaturi od 1°C do 4°C. Bakteriološko ispitivanje treba započeti što pre, a najkasnije 24h od uzimanja uzoraka. Prilikom uzorkovanja neophodno je koristiti zaštitne maske, rukavice i odela.

Redosled uzorkovanja

- Uzimanje prečišćene vode od finalnog ispiranja opreme/ spiranja površina sa nepristupačnih mesta za određivanje mikrobiološkog opterećenja.
- Uzimanje prečišćene vode od finalnog ispiranja opreme/ spiranja površina sa nepristupačnih mesta za određivanje rezidua sredstava za čišćenje
- Uzimanje briseva za određivanje mikrobiološkog opterećenja

Kriterijum prihvatljivosti za rezidue sredstava za čišćenje

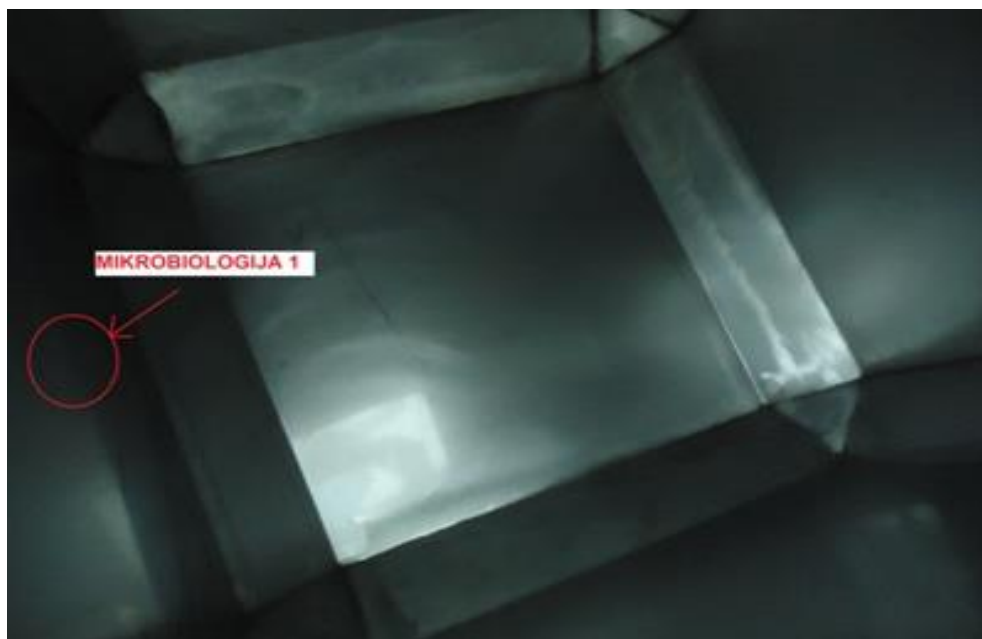
Kriterijum prihvatljivosti u skladu sa zahtevima *European Pharmacopoeia* 8.0 za kvalitet prečišćene vode:

- Aciditet i alkalitet- nema promene boje nakon dodatka indikatora: metal crveno/ bromtimol plavo
- Provodljivost: manje od 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, na 20°C

Kriterijum prihvatljivosti za mikrobiološko opterećenje

Uzorkovanje brisom sa površina koje su u kontaktu sa proizvodom: $\leq 10\text{CFU}/\text{cm}^2\text{PP}$ ($\leq 200\text{CFU}/20\text{cm}^2\text{P}$), u skladu sa Zakonom o bezbednosti hrane (Sl. glasnik Republike Srbije, broj 41/2009) i Vodičem za primenu mikrobioloških kriterijuma za hranu (Republika Srbija, Ministarstvo poljoprivrede, trgovine, šumarstva i vodoprivrede, prvo izdanje, jul 2011.)

Uzorkovanje ispirkom/ isplakom: Maksimalno 100CFU/ml, u skladu sa *European Pharmacopoeia* 8.0



Slika 21 – Mešalica tipa kocke – unutrašnjost mesto uzorkovanja – mikrobiologija MB1



Slika 22- Mešalica tipa kocke – poklopac mesto uzorkovanja MB2



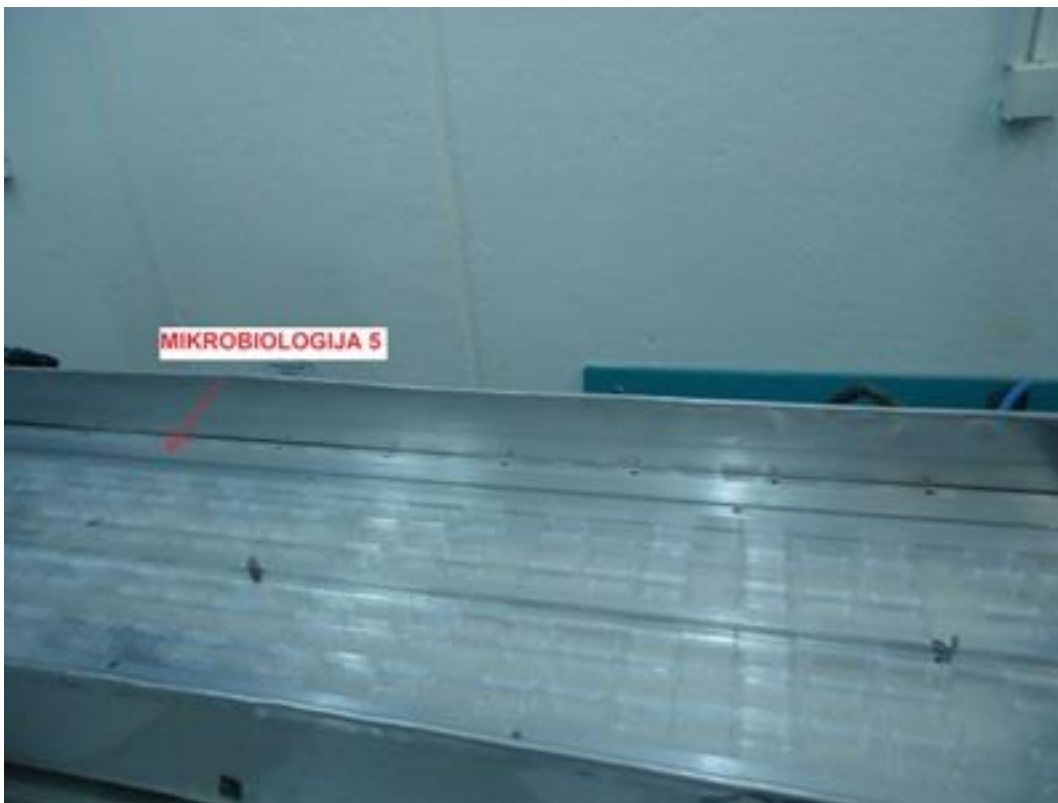
Slika 23- Mešalica tipa kocke – unutrašnjost mesto uzorkovanja HI 1



Slika 24– Blisterica – Formiranje gnezda – PVC folija mesto uzorkovanja MB3



Slika 25 – Blisterica – Namotavanje Al folije mesto uzorkovanja MB4



Slika 26 – Blisterica – Staza/ograda mesto uzorkovanja MB5



Slika 27 – Kapsulirka – Doziranje granulata/smeše za kapsuliranje mesto uzorkovanja MB6



Slika 28 – Kapsulirka – „Koš za masu“ (Doziranje granulata/smeše za kapsuliranje) mesto uzorkovanja HI2



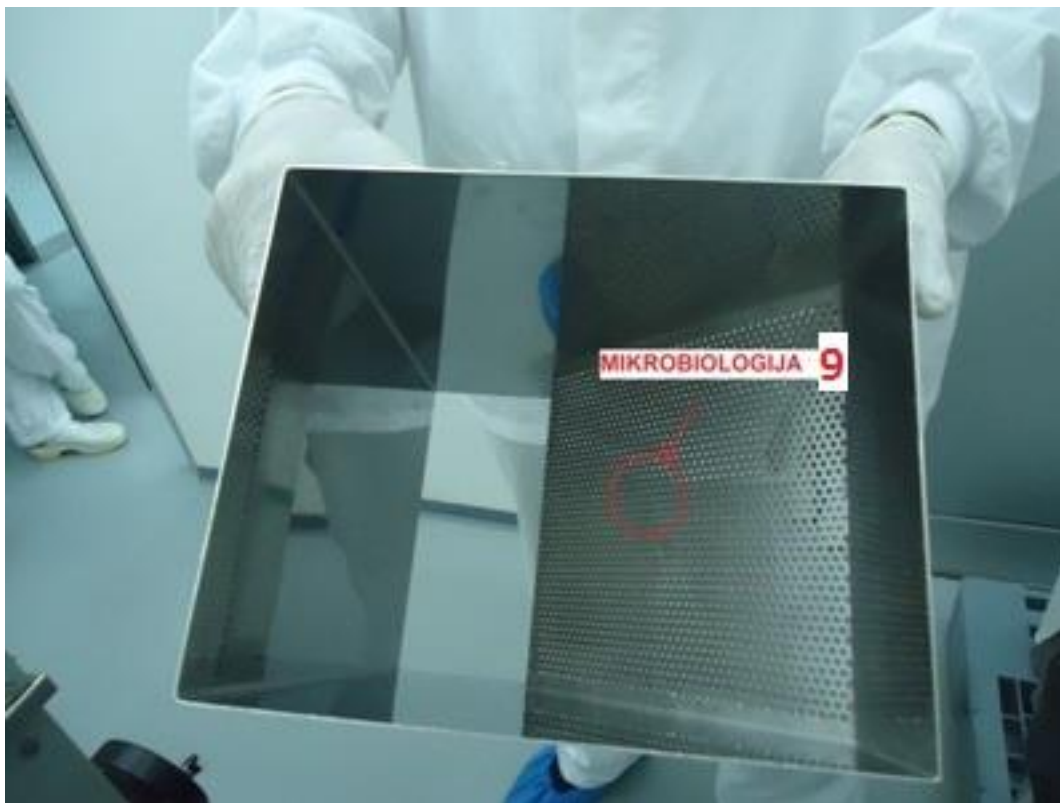
Slika 29 – Kapsulirka – „bubreg“ (Doziranje granulata/smeše za kapsuliranje) mesto uzorkovanja MB7



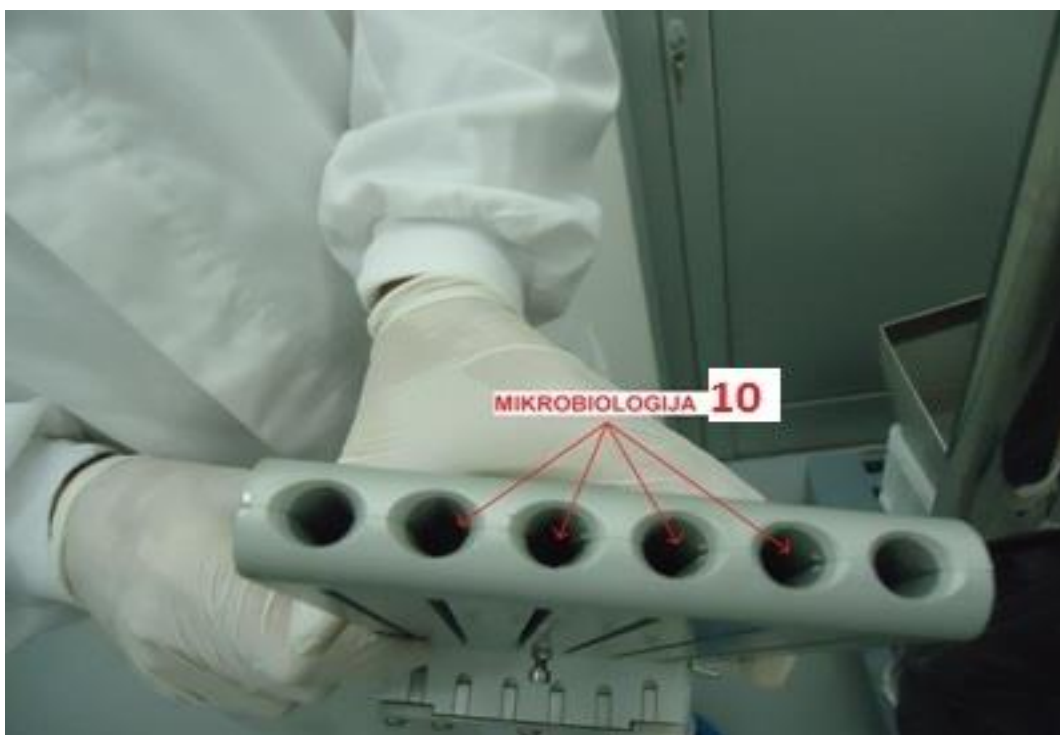
Slika 30 – Kapsulirka – dozirne igle (Doziranje granulata/smeše za kapsuliranje) mesto uzorkovanja MB8



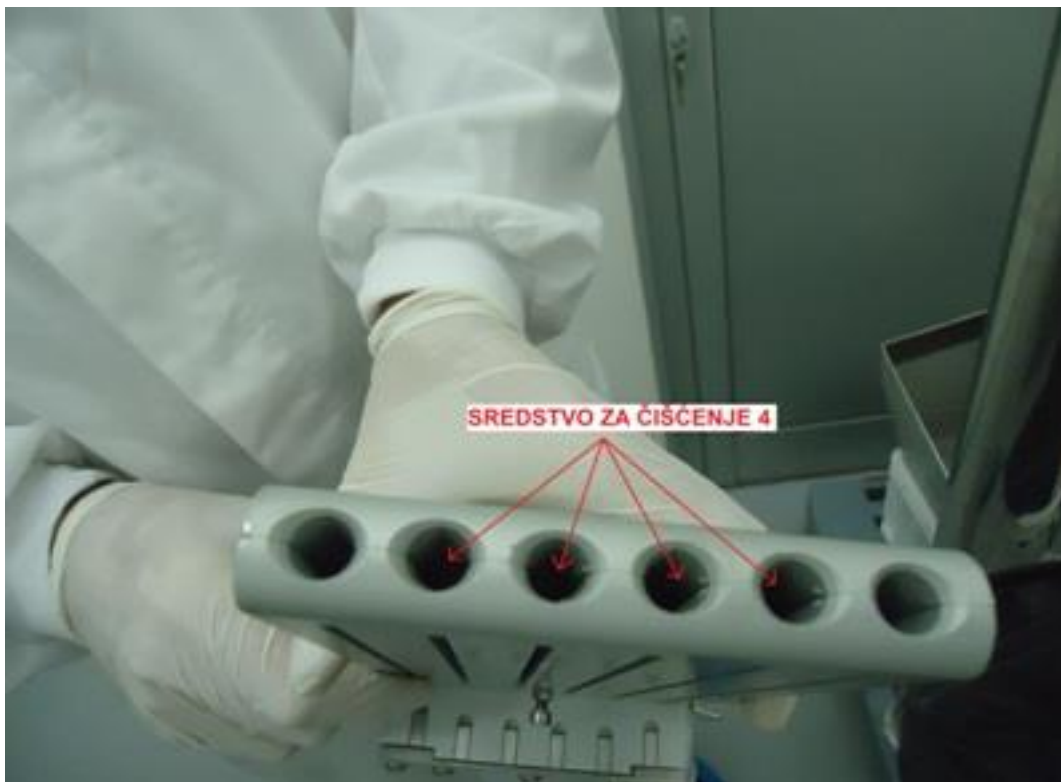
Slika 31 – Kapsulirka – dozirne igle (Doziranje granulata/smeše za kapsuliranje) HI 3



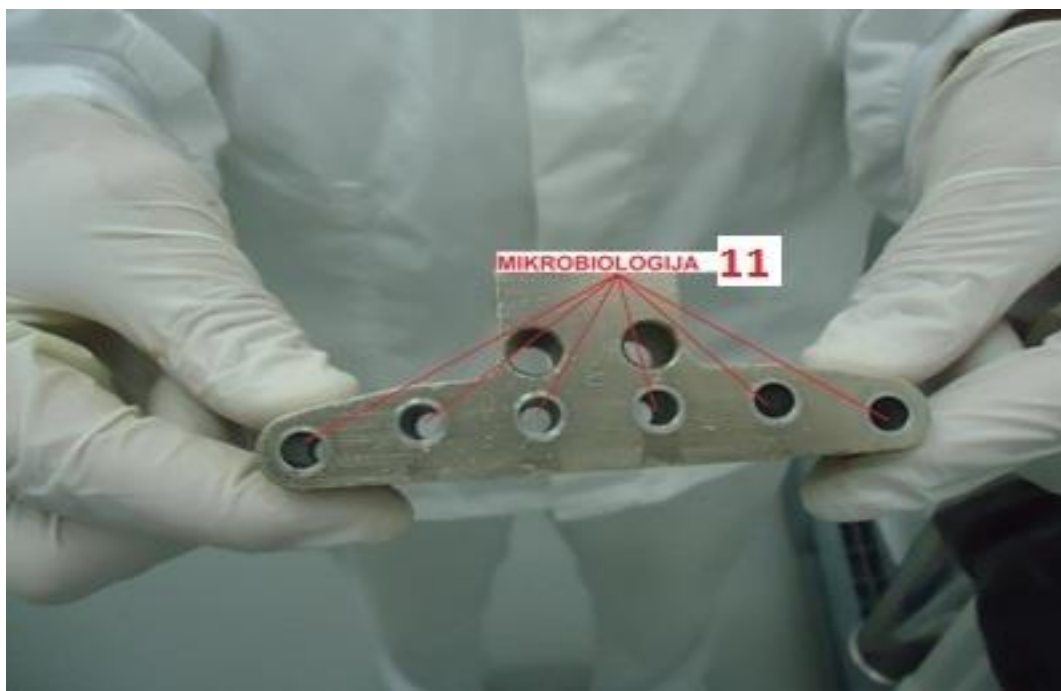
Slika 32 – Kapsulirka – „Koš za kapsule“ mesto uzorkovanja MB9



Slika 33 – Kapsulirka – Uvodnik kapsula, mesto uzorkovanja MB10



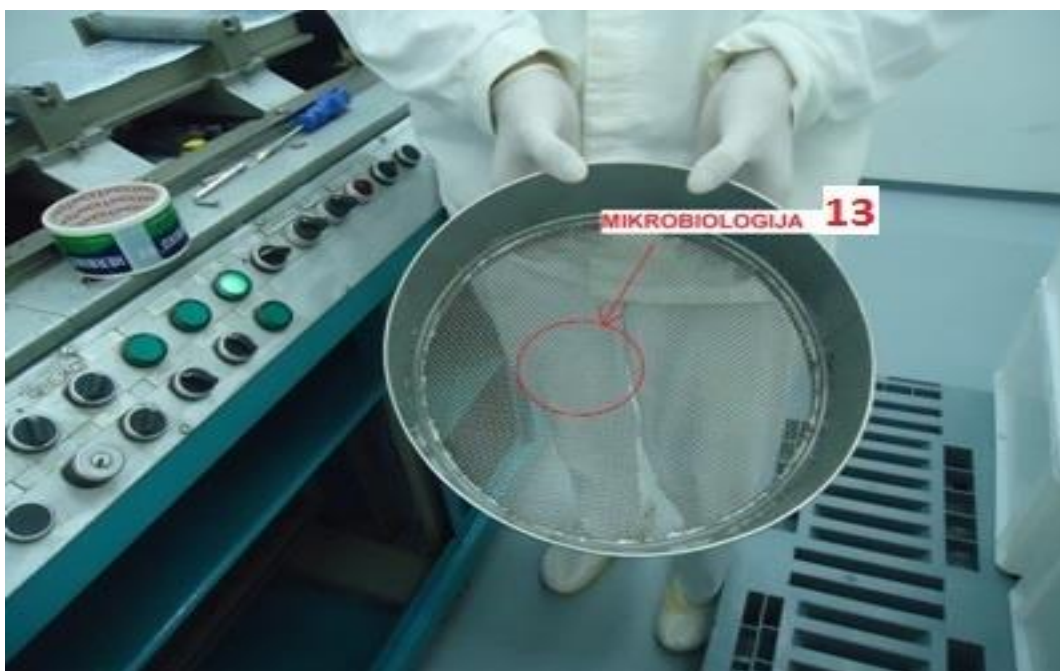
Slika 34 – Kapsulirka – Uvodnik kapsula, mesto uzorkovanja HI4



Slika 35 – Kapsulirka - Gornji segment mesto uzorkovanja MB11



Slika 36 – Kapsulirka – Staza za napunjene kapsule, mesto uzorkovanja MB12



Slika 37 – Sito, veličine pora 2mm, mesto uzorkovanja MB13



Slika 38 – Sito, veličine pora 2mm, mesto uzorkovanja HI5

19.4 POREĐENJE EFIKASNOSTI I VREMENA STATUSA „ČISTO“ NAKON ČIŠĆENJA BEZ I SA SERTIFIKOVANIM SREDSTVIMA ZA ČIŠĆENJE

Analizom rizika za sve proizvode koji se proizvode na multifunkcionalnoj liniji za proizvodnju čvrstih formi-kapsula upoređeni su rezultati za: faktor rizika rastvorljivost (proizvod sadrži nerastvornu ili slabo rastvornu aktivnu supstancu u vodi, na 20°/25°C, a za odabir najgoreg slučaja od velike važnosti je rastvorljivost aktivne supstance u sredstvu za pranje), faktor farmakologija (upoređene su LD50 oralne doze na pacovima izraženo u mg/kg telesne težine), faktor rizika formulacija razmatra komponente koje je teško otkloniti sa opreme, kao što su obojene komponente, pigmenti, arome, ulja i dr. [13,14,15]

Takođe, određivan je status opreme *čisto/prljavo* i odabrana su mesta za direktno uzorkovanje (mikrobiološki brisevi) i indirektno uzorkovanje (hemijski ispirci) na proizvodnoj opremi. Razmatranjem faktora rizika kod proizvoda koji se izrađuju na proizvodnoj liniji za izradu čvrstih preparata, zaključuje se da je **najgori slučaj (worst case) Bulardi® Plus kapsule**, zato što u svom sastavu ima *Saccharomyces boulardii*, koji spada u vrstu probiotskih kvasaca, nerastvoran je u vodi, a njegove rezidue na opremi mogu da dovedu do mikrobiološke kontaminacije sledećeg proizvoda. Sastavljena su radna uputstva za pranje i dezinfekciju opreme prema izveštaju tj. preporukama sertifikovanog proizvođača sredstava za pranje i dezinfekciju u farmaceutskoj industriji na osnovu probe čišćenja i dezinfekcije uzoraka gotovih proizvoda linije za proizvodnju čvrstih proizvoda-kapsula [16,17].

Prikazani su rezultati čišćenja i dezinfekcije multifunkcionalne opreme za kapsuliranje etanolom 70% (prvo ispitivanje) i čišćenja i pranja primenom principa validacije čišćenja uz odabrana sertifikovana sredstva za čišćenje i dezinfekciju (drugo ispitivanje) [16,17]. Za oba ispitivanja, radi uporedivosti dobijenih rezultata, ispitivana je proizvodnja *worst case* proizvoda prema analizi rizika na liniji za kapsuliranje. U oba ispitivanja praćene su po tri uzastopno proizvedene šarže ujednačene veličine *worst case* proizvoda, a na proizvodnoj opremi su ista odabrana mesta uzorkovana za mikrobiološke briseve i hemijske ispirke (**Tabela 8.**). Površine (mesta) sa kojih se vrši uzorkovanje su odabrani kao reprezentivi čišćenja svih delova proizvodne opreme [12]. Za mikrobiološke briseve odabrani su delovi opreme posebno izloženi kontaktu sa proizvodom i /ili teško dostupni delovi opreme, a za hemijske ispirke mesta koja su slabo dostupna uzorkovanju brisevima.

Tabela 8. Mesta mikrobiološkog i hemijskog uzorkovanja na opremi za proizvodnju čvrstih formi

Naziv opreme	Broj mesta uzorkovanja	Vrsta uzorka	
		Mikrobiološki bris (MB)	Hemijski ispirak (HI)
Mešalica	3	MB1, MB2 (2)	HI1 (1)
Blistar mašina	3	MB3,MB4, MB5 (3)	n/p
Mašina za kapsuliranje	10	MB6,MB7,MB8, MB9,MB10, MB11 ,MB12 (7)	HI2,HI3,HI4 (3)
Sito, veličine pora 2mm	2	MB13 (1)	HI5 (1)
UKUPNO:	18	13	5

Prvo ispitivanje obuhvatilo je ispitivanje odabranih mesta za uzorkovanje nakon čišćenja/dezinfekcije opreme etanolom 70%, neposredno pre proizvodnje (do 1h) tri uzastopne šarže Bulardi® Probiotik kapsula. U drugom ispitivanom slučaju prikupljeni su uzorci nakon statusa opreme *prljavo* od 8 h ± 2 h i statusa opreme *čisto* 12 h ± 4 h primenom propisanih principa validacije čišćenja.

Materijal i metode ispitivanja hemijskih ispiraka prečišćene vode (HI)

Uzorkovano je 100 ml prečišćene vode od finalnog ispiranja dela opreme ili od spiranja površina za nepristupačna mesta i uzorci su ispitani [18]:

1. Određivana je pH vrednost metodom potenciometrije-ISO 10523:2008 [19]
2. Određivana je vrednost elektroprovodljivosti ($\mu\text{S}/\text{cm}$ na 20° C) konduktometrijskom metodom SRPS EN ISO 27888:2009 [20]
3. Određivan je ukupni i kompozitni alkalitet titrimetrijskom metodom- SRPS EN ISO 9963-1:2007 [21]

Materijal i metode ispitivanja mikrobioloških briseva (MB)

Za uzorkovanje su korišćeni sterilni brisevi sa vatom ili sintetičkim materijalom (alginat ili rajon) [16], koji su nakvašeni sterilnim fiziološkim rastvorom. Nakon uzorkovanja, bris je postavljan u epruvetu sa sterilnim fiziološkim rastvorom. Sa svakim setom uzoraka, laboratoriji je poslat i negativni kontrolni uzorak (*blank sample*). Površina sa koje se uzorkovalo bila je 100 cm².

1. Određivan je ukupan broj aerobnih mezofilnih mikroorganizama horizontalnom metodom za određivanje broja mikroorganizama brojanjem kolonija na 30 °C tehnikom inokulacije na površini-SRPS EN ISO 4833-2 2014 [17,22]
2. Određivanje broja *Enterobacteriaceae* horizontalnom metodom za otkrivanje i određivanje broja *Enterobacteriaceae* metodom brojanja kolonija- SRPS ISO 21528-2 2009 [23]

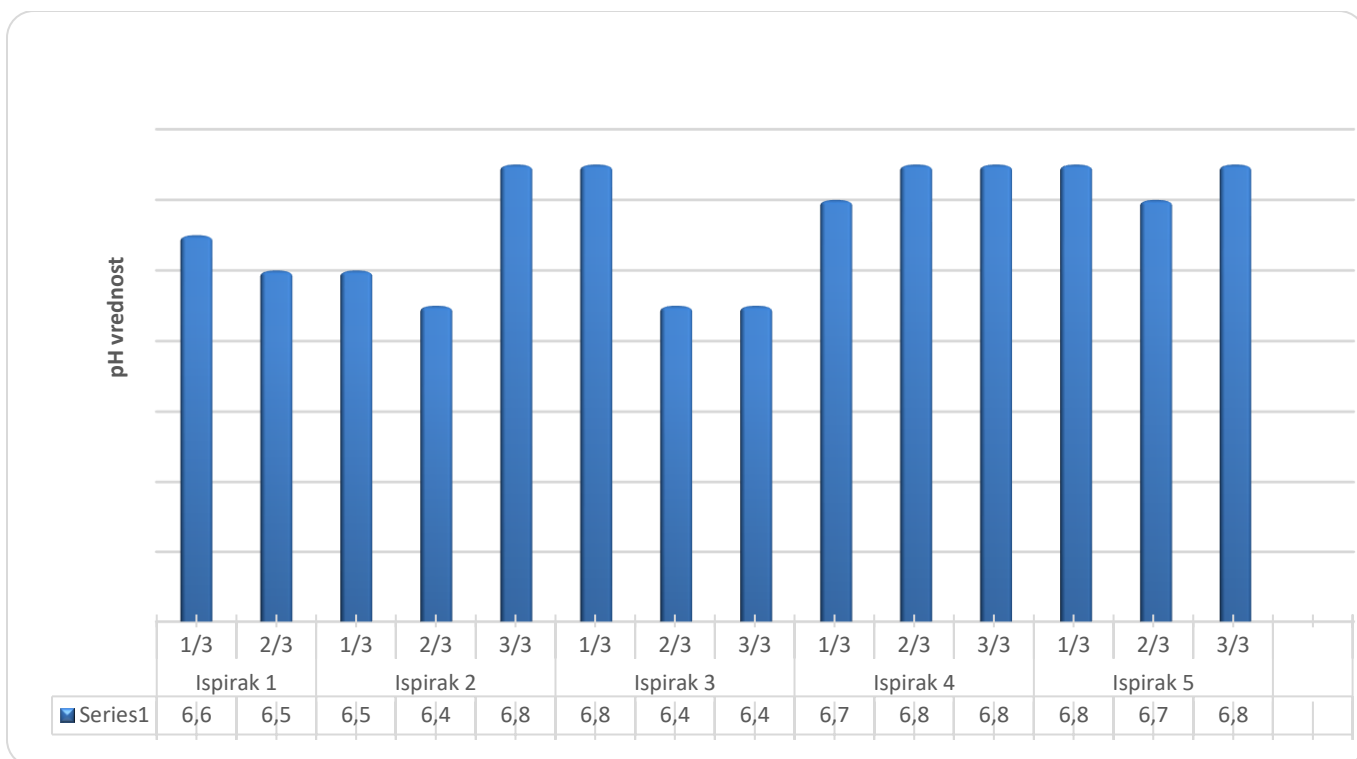
Tabela 9. Kriterijumi prihvatljivosti vizuelne metode i analitičkih metoda

Kriterijum prihvatljivosti	Limiti kriterijuma prihvatljivosti
Kriterijum vizuelne prihvatljivosti	očišćena, suva i dobro osvetljena površina posmatrana iz više uglova je čista
Kriterijum hemijske prihvatljivosti	-aciditet i alkalitet – nema promene boje nakon dodatka indikatora: metil crveno/bromtimol plavo (ili pH vrednost 5,0 – 7,0) -provodljivost: manje od 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, na 20°C.
Kriterijum mikrobiološke prihvatljivosti	Kriterijum prihvatljivosti za mikrobiološke briseve za kontaktne površine na opremi: aerobne mezofilne bakterije $\leq 10 \text{ CFU}/\text{cm}^2$ i <i>Enterobacteriaceae</i> od 0 do 1 CFU/cm^2

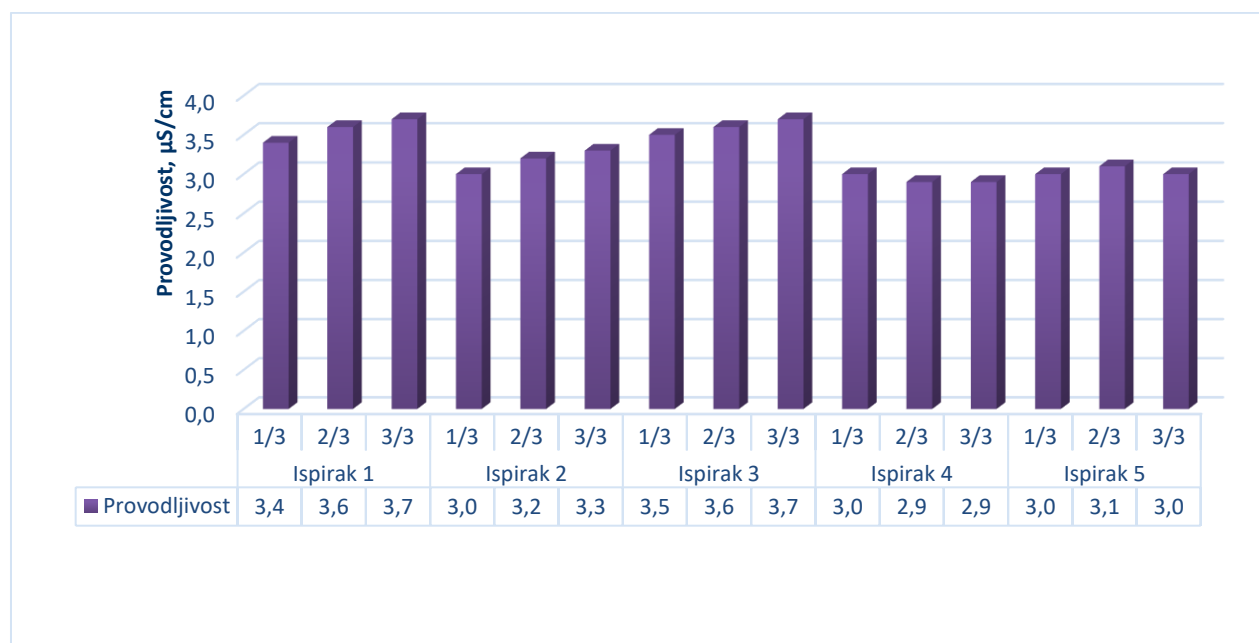
19.4.1 Rezultati analiza

1. Ispitivanje nakon čišćenja/dezinfekcije prečišćenom vodom i etanolom 70%

Tokom prvog ispitivanja na proizvodnoj liniji opreme koja je tretirana zagrejanom prečišćenom vodom i etanolom 70% uzorkovani su hemijski ispirci i mikrobiološki brisevi sa unapred utvrđenih mesta za uzorkovanje neposredno pre proizvodnje (do 1h, **Tabela 8.**). Vizuelnim pregledom prethodno je ustanovljeno da je oprema subjektivno čista, a rezultati uzorkovanja hemijskih ispiraka nakon čišćenja tri uzastopne proizvodne šarže **Bulardi® plus kapsule** kapsula su grafički prikazani na **Grafiku 1.** i **Grafiku 2.**



Grafik 1. Grafički prikaz rezultata ispitivanja vrednosti pH vrednosti hemijskih ispiraka HI1-HI5 tokom prvog ispitivanja



Grafik 2. Grafički prikaz rezultata ispitivanja provodljivosti hemijskih ispiraka HI1-HI5 tokom prvog ispitivanja

Neposredno pre proizvodnje (do 1h) uzorkovani su mikrobiološki brisevi i u uzorcima je određivan broj aerobnih mezofilnih bakterija. Dobijeni rezultati su prikazani grafički na **Grafiku 3**. Rezultati za sve uzorke mikrobioloških briseva za broj *Enterobacteriaceae* nisu grafički prikazani i bili su <1 CFU/cm².

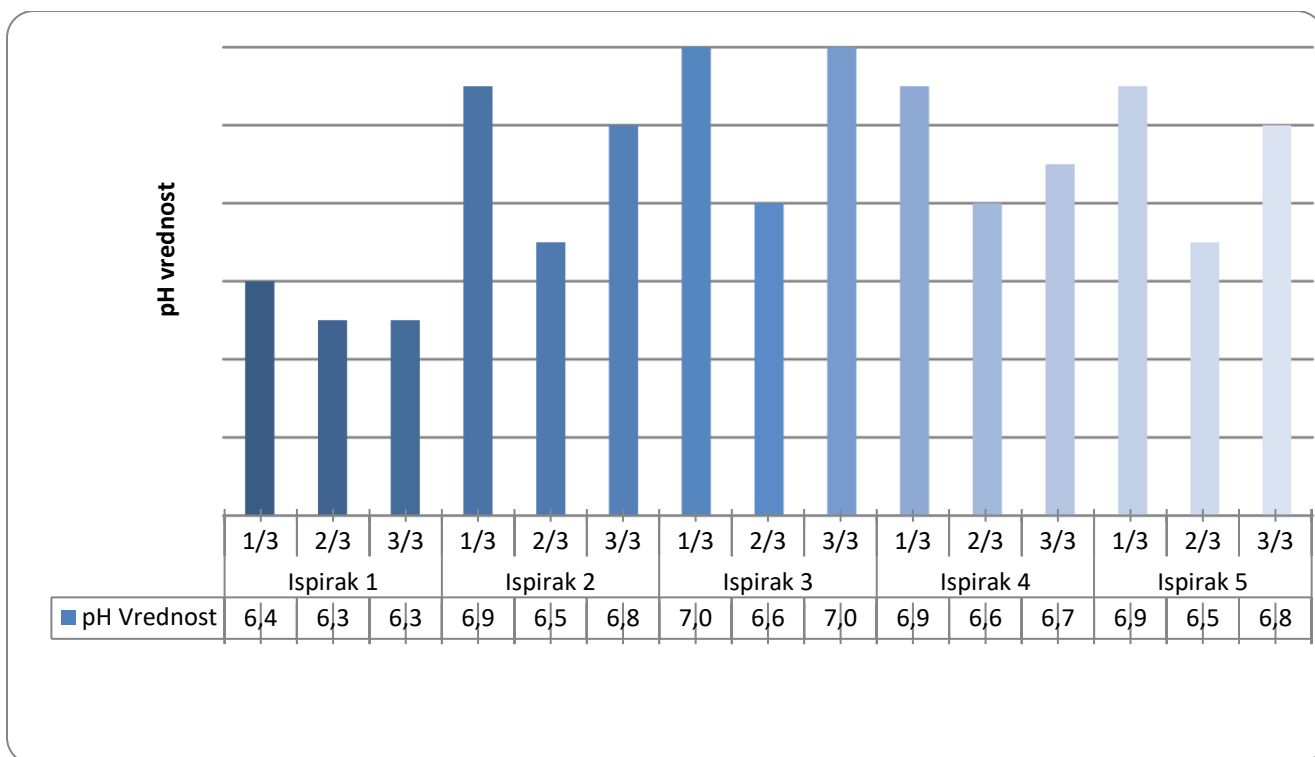


Grafik 3. Grafički prikaz rezultata ispitivanja mikrobioloških briseva MB1-MB13 tokom prvog ispitivanja

2. Ispitivanje nakon čišćenja/dezinfekcije prečišćenom vodom i sertifikovanim sredstvima

Drugim ispitivanjem ispraćeni su efekti čišćenja nakon tri sledeće uzastopne proizvodne šarže **Bulardi® Probiotik**. Uzorkovana su ista mesta uzorkovanja (**Tabela 8.**) kao i u prvom ispitivanju, ali uz tretiranje opreme sertifikovanim sredstvima i u statusima opreme: statusu *prljavo* od 8 h ± 2 h i vreme statusa *čisto* od 12 h ± 4 h.

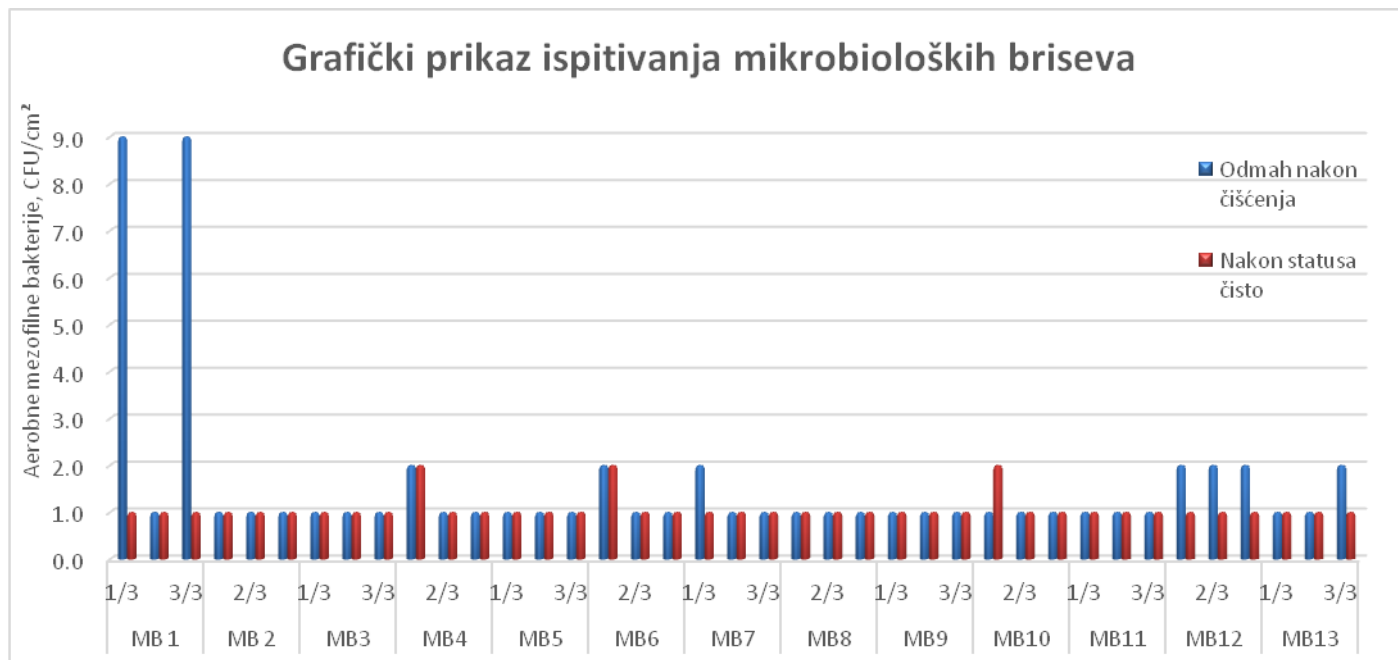
Vizuelnim pregledom prethodno je ustanovljeno da je oprema subjektivno čista, a rezultati za hemijske ispirke prikazani su na **Grafiku 4.** i **Grafiku 5.**, za mikrobiološke briseve, a rezultati za broj aerobnih mezofilnih bakterija prikazani su na **Grafiku 6.** Rezultati za sve uzorke mikrobioloških briseva za broj *Enterobacteriaceae* nisu grafički prikazani i bili su <1 CFU/cm².



Grafik 4. Grafički prikaz rezultata ispitivanja pH vrednosti hemijskih ispiraka HI1-HI5 tokom drugog ispitivanja



Grafik 5. Grafički prikaz rezultata ispitivanja provodljivosti hemijskih ispiraka HI1-HI5 tokom drugog ispitivanja



Grafik 6. Grafički prikaz rezultata ispitivanja mikrobioloških briseva MB1-MB13 tokom drugog ispitivanja

Prilikom diskusije rezultata prvog i drugog ispitivanja kao kriterijumi prihvatljivosti korišćeni su:

Poređenjem rezultata dobijenim sa dva ispitivana sredstva utvrđeno je da rezultati pokazuju nešto manje mikrobiološko opterećenje u drugom ispitivanju u odnosu na prvo ispitivanje (u prvom ispitivanju je 9 rezultata iznad 3 CFU/ cm² a u drugom samo dva rezultata su iznad 3 CFU/ cm²).

1. Kriterijum vizuelne prihvatljivosti čišćenja (očišćena, suva i dobro osvetljena površina posmatrana iz više uglova je čista) je naveden u radnim uputstvima za čišćenje opreme i razmatran je kao preduslov za ostale kriterijume.

2. Kriterijum prihvatljivosti za hemijske ispirke-rezidue sredstava za čišćenje

Kriterijumi prihvatljivosti u skladu sa zahtevima *European Pharmacopoeia* 8.0 za kvalitet prečišćene vode su: [24]

- aciditet i alkalitet – nema promene boje nakon dodatka indikatora: metil crveno/bromtimol plavo (ili pH vrednost 5,0 – 7,0);
- provodljivost: manje od 4,3 µS/cm, na 20°C.

3. Kriterijum prihvatljivosti za mikrobiološke briseve-mikrobiološko opterećenje

Kriterijum prihvatljivosti za mikrobiološke briseve za kontaktne površine na opremi: aerobne mezofilne bakterije ≤ 10 CFU/cm² i *Enterobacteriaceae* od 0 do 1 CFU/cm², određen je u skladu sa Vodičem za primenu mikrobioloških kriterijuma za hranu. [25]

Dobijeni rezultati za hemijske ispirke prikazani su na **Graficima 1., 2., 4. i 5.**, a za mikrobiološke briseve-za broj aerobnih mezofilnih bakterija prikazani su na **Graficima 3. i 6.** Rezultati za sve uzorke mikrobioloških briseva za broj *Enterobacteriaceae* su bili <1 CFU/cm².

Analiza rezultata dobijenih prvim ispitivanjem hemijskih i mikrobioloških parametara, a prikazanih u **Graficima 1.,2. i 3.** tokom tri uzastopna čišćenja linije za izradu čvrstih preparata-kapsula posle proizvodnje **Bulardi® Probiotik kapsula**, pokazuje:

- hemijsko opterećenje ispiraka (kriterijum prihvatljivosti pH od 5,0 do 7,0 i kriterijum prihvatljivosti provodljivosti do 4,3 μ S/cm, na 20°C) na svim mestima uzorkovanja nalazi se u okviru kriterijuma prihvatljivih limita.
- mikrobiološko opterećenje briseva, za aerobne mezofilne bakterije, (kriterijum prihvatljivosti ≤ 10 CFU/cm²) i za *Enterobacteriaceae* (kriterijum prihvatljivosti <1 CFU/cm²) su na svim mestima uzorkovanja u granicama određenih limita nakon procesa čišćenja i nakon definisanog vremena statusa *čisto*. Tokom prvog ispitivanja (broj aerobnih mezofilnih bakterija je u opsegu 3 do 9 CFU/cm²).
- prilikom prvog ispitivanja neposredno pre uzorkovanja primenjeni su čišćenje i dezinfekcija opreme jer je prethodno iskustvo pokazalo da se samo u slučaju pranja i dezinfekcije opreme neposredno pre upotrebe dobijaju prihvatljivi rezultati tj. da je status opreme *čisto* do 1h.

Analiza rezultata dobijenih drugim ispitivanjem hemijskih i mikrobioloških parametara, a prikazanih u **Graficima 4.,5. i 6.** tokom tri uzastopna čišćenja linije za izradu čvrstih preparata-kapsula posle proizvodnje odabranog najgoreg slučaja (*worst case*) **Bulardi® Probiotik kapsula**, pokazuje:

- hemijsko opterećenje ispiraka (kriterijum prihvatljivosti pH od 5,0 do 7,0 i kriterijum prihvatljivosti provodljivosti do 4,3 μ S/cm, na 20°C) na svim mestima uzorkovanja nalazi se u okviru kriterijuma prihvatljivih limita.
- mikrobiološko opterećenje briseva, za aerobne mezofilne bakterije, (kriterijum prihvatljivosti ≤ 10 CFU/cm²) i za *Enterobacteriaceae* (kriterijum prihvatljivosti <1 CFU/cm²) su na svim mestima uzorkovanja u granicama određenih limita odmah nakon procesa čišćenja i nakon definisanog vremena statusa *čisto* i rezultati pokazuju nešto manje mikrobiološko opterećenje u odnosu na prvo ispitivanje (u prvom ispitivanju je 9 rezultata iznad 3 CFU/cm² a u drugom samo dva rezultata su iznad 3 CFU/cm²).
- pad mikrobiološkog opterećenja tj. broja aerobnih mezofilnih bakterija nakon stajanja opreme za definisano vreme statusa *čisto*, do 16h, najviše je izražen kod sledećih mesta uzorkovanja: MB1 , MB7, i MB13 najverovatnije zbog baktericidnog i bakteriostatskog dejstva dezinficijensa.
- ostala mesta mikrobiološkog uzorkovanja pokazuju ujednačene rezultate u granicama određenih limita, nakon čišćenja kao i uzorkovanjem nakon statusa *čisto*. Mikrobiološko opterećenje je nešto manje tokom drugog ispitivanja (broj aerobnih mezofilnih bakterija je u većini uzoraka sveden na 1 CFU/cm²) što ukazuje na efikasnije čišćenje i ispiranje primenom propisnih radnih uputstava sa prečišćenom vodom i sertifikovanim sredstvima.

19.5 ODREĐIVANJE MAKSIMALNOG VREMENA STATUSA „ČISTO“ I STATUSA „PRLJAVO“

Određivanje maksimalnog vremena statusa „čisto“ će se izvoditi u cilju određivanja vremenskog perioda u kome će se proizvodna linija za izradu čvrstih preparata nakon pranja smatrati „čistom“ i to na osnovu praćenja mikrobiološke čistoće, odnosno praćenjem porasta broja kolonija (podrazumeva se da oprema u tom periodu neće biti u funkciji). Maksimalno vreme statusa „čisto“ je 7 dana i tada će se ispitivati samo mikrobiološki teret.

Određivanje maksimalnog vremena statusa prljavo će se izvoditi u cilju određivanja vremenskog perioda u kome će proizvodna linija za izradu čvrstih preparata nakon proizvodnje odabranog najgoreg slučaja (worst case) ostati prljavo i to na osnovu praćenja rezultata čišćenja, odnosno proverom da li će nakon propisanog radnog uputstva za čišćenje proizvodna linija za izradu čvrstih preparata biti očišćenja do unapred određenih limita. Maksimalno vreme statusa „praljvo“ je $16h \pm 4h$.

19.6 REVALIDACIJA PROCESA ČIŠĆENJA

Revalidacija procesa čišćenja vrši se jedanput godišnje ili ukoliko postoji značajna izmena:

- Kada se kroz analizu rizika proceni da izmene u proizvodnom procesu odabranog najgoreg slučaja imaju uticaja na validirani proces čišćenja,
- Izmjena u postupku čišćenja,
- Promena frekvence čišćenja (manje frekventna),
- Izmjena sredstva za čišćenje,
- Izmjena opreme,
- Kada se analizom rizika za novi proizvod proceni da su njegovi faktori rizika gori nego ranije procenjeni najgori slučaj,
- Kad se u toku rutinske kontrole uoči neusaglašenost sa definisanim kriterijumima prihvatljivosti.

19.7 PROTOKOL VALIDACIJE ČIŠĆENJA

Protokolom validacije procesa čišćenja Proizvodne linije za izradu čvrstih preparata se obezbeđuje dokumentovana evidencija da se čišćenjem opreme po postupku datom u pisanoj proceduri dosledno uklanjaju rezidue sredstava za pranje i mikrobiološko opterećenje do navedenih prethodno određenih i prihvatljivih limita.

Validacija procesa čišćenja se izvodi da bi se potvrdila efikasnost procedurom propisanog postupka čišćenja površina opreme koja dolazi u kontakt sa proizvodom (prethodno navedeno ne isključuje čišćenje površina koje ne dolaze u kontakt sa proizvodom, ali ovi postupci čišćenja ne podležu validaciji). Validacija procesa čišćenja se izvodi korišćenjem sledećih uputstava datih u ovom protokolu.

Zaduženja i odgovornosti konsultantske firme su:

- Izrada Analize rizika za potrebe validacije procesa čišćenja
- Izrada Protokola validacije procesa čišćenja
- Izviđenje uzorkovanja u skladu sa Protokolom validacije procesa čišćenja
- Unošenje rezultata testova u odgovarajući prilog protokola
- Učestvovanje u procesu ocene neusaglašenosti i po potrebi obavljanje ponavljanja uzorkovanja kada je to potrebno
- Vršenje analize rezultata na osnovu koje se izrađuje Izveštaj validacije procesa čišćenja

Zaduženja i odgovornosti AbelaPharm d.o.o:

- Pregledanje i odobravanje Validacionog plana, Analize rizika za potrebe validacije čišćenja, Protokole validacije procesa čišćenja i Izveštaje validacije procesa čišćenja
- Vršenje izbora laboratorije za analizu uzoraka uzetih tokom validacije procesa čišćenja.
- Izrađivanje detaljnog radnog uputstva za proces čišćenja koji je predmet validacije
- Usklađivanje plana validacije procesa čišćenja sa planom proizvodnje
- Obezbeđivanje obučenog osoblja koje će sprovesti proces čišćenja
- Obezbeđivanje pribora potrebnog za uzorkovanje i transport uzoraka do laboratorije
- Određivanje limita detekcije za obojenu komponentu, korišćenjem opšteg principa datog u Analizi rizika
- Učestvovanje u procesu ocene neusaglašenosti i vršenje odobrenja ocene stepena kritičnosti neusaglašenosti
- Sprovođenje korektivnih mera u cilju otklanjanja detektovanih neusaglašenosti

Izradi protokola se pristupa nakon odobrenja analize rizika. Odgovorna osoba konsultantske firme Labmerit vrši izradu protokola sa svim pratećim priložima, koji se tokom izvršenja protokola popunjavaju. Prilikom izrade protokola Labmerit koristi raspoložive podatke dobijene od Abela Pharm d.o.o. u vezi proizvoda, opreme i procedura čišćenja koje su predmet validacije.

Na osnovu Analize rizika napravljene za potrebe validacije čišćenja proizvodne linije čvrstih preparata, dokument br. RA_AP_003, rev .00, kao najgori slučaj (worst case) po pitanju uklanjanja tokom procesa čišćenja ocenjen je: **Bulardi® plus, kapsule (Tabela 10.)**.

Dokazivanjem efikasnosti čišćenja tj. uklanjanja rezidua ovog proizvoda propisanim postupkom čišćenja, sa sigurnošću možemo tvrditi da je proces čišćenja efikasan i za sve druge proizvode koji se izrađuju na proizvodnoj liniji za izradu čvrstih preparata, odnosno primenom ovog protokola će se evidentirati dokazi da je nakon proizvodnje najgoreg slučaja i procesa čišćenja, proizvodna linija bezbedna za izradu narednog proizvoda. Takođe primenom ovog protokola će se dokazati da je očišćena linija zadržala staus čisto i u narednih sedam dana i potvrdiće se maksimalno vreme stausa prljavo (od 12h do 20h). Status čisto dokazuje se proverom mikrobiološkog opterećenja opreme uzorkovanjem nakon sedam dana. Status prljavo se određuje na osnovu praćenja rezultata čišćenja, odnosno proverom da li će nakon proizvodnje odabranog najgoreg slučaja, stajanja za propisano vreme statusa prljavo i čišćenjem u skladu sa propisanim radnim uputstvom za čišćenje, proizvodna linija za izradu čvrstih preparata biti očišćena do unapred određenih limita.

Efikasnost čišćenja, odnosno validacija procedure čišćenja proizvodne linije za izradu čvrstih preparata biće dokazana nakon tri uzastopna procesa čišćenja, a nakon tri uzastopne proizvodnje **Bulardi® plus, kapsule**, odnosno ako svi rezultati čišćenja proizvodne linije za izradu čvrstih preparata nakon svake od tri proizvodnje procenjenog najgoreg slučaja (worst case) dosledno svedu potencijalne kontaminante na unapred određeni nivo prihvatljivosti.

Tabela 10: Najgori slučaj analize rizika (worst case)

Najgori slučaj (Worst case)	Sastav	Faktori rizika		
		Rastvorljivost	Farmakologija	Formulacija
Bulardi® plus kapsule 10 kapsula	<i>Saccharomyces boulardii</i>	X	Y	Y
	Vivapur 101			
	Kukuruzni skrob			
	Mg stearat			
	Capsugel caps. Dark green opaque size			
	<i>Saccharomyces boulardii</i> nerastvoran u vodi			

X- zastupljeni faktor rizika, Y- nezastupljeni faktor rizika

Na osnovu podataka navedenih u **Tabeli 10**, predmet validacije procesa čišćenja Proizvodne linije za izradu čvrstih preparata nakon proizvodnje **Bulardi® plus, kapsule** biće određivanje mikrobiološkog opterećenje opreme, čime će se ujedno potvrditi odsustvo aktivne komponente *Saccharomyces boulardii*, kao i određivanje rezidua sredstava za čišćenje. Ovom prilikom se neće određivati rezidue boja, jer faktor formulacije ne predstavlja faktor rizika. Na osnovu rezultata dobijenih tokom validacije čišćenja biće generisan Izveštaj validacije procesa čišćenja proizvodne linije za izradu čvrstih preparata.

19.8 IZVEŠTAJ PROCESA VALIDACIJE ČIŠĆENJA

19.8.1 Predmet

Izveštaj validacije procesa čišćenja daje detaljan opis svih sprovedenih faza validacije procesa čišćenja proizvodne linije za izradu čvrstih preparata u Sektoru za proizvodnju dijetetskih proizvoda, proizvoda opšte namene i medicinskih sredstava u fabrici Abela Pharm d.o.o.

Izveštajem validacije procesa čišćenja sumiraju se sve pisane procedure čišćenja, koje su pimenjivane tokom validacije čišćenja i koje su testiranjem dostigle unapred utvrđene rezultate (potvrđuje se efikasnost primenjenih procedura). Sumiraju se dokazana vremena statusa čisto i prljavo, kao i korišćena sredstva za pranje, ispiranje i dezinfekciju (potvrđuje se efikasnost primenjenih sredstava).

Definišu se vremenski intervali za kontinuirano praćenje validiranih procedura čišćenja i uslovi za revalidaciju procesa čišćenja.

Izvodi se zaključak, na osnovu prikupljenih pisanih dokaza da proizvodna linija za izradu čvrstih preparata na kojoj je proizveden sledeći proizvod, a nakon proizvodnje odabranog najgoreg slučaja nije:

- Kontaminirana ostatkom sredstva za pranje;
- Kontaminirana mikroorganizmima;
- Kontaminirana proizvodom čija je proizvodnja završena.

Izvodi se zaključak da su pisane procedure validirane, odnosno da je proces validacije čišćenja uspešno sproveden i završen, ukoliko su čišćenja nakon tri uzastopno proizvedene šarže odabranog najgoreg slučaja dosledno svela potencijalne kontaminante na unapred određeni nivo prihvatljivosti.

19.8.2 Područje primene

Ovaj Izveštaj validacije čišćenja će se primeniti na proizvodnu liniju za izradu čvrstih preparata, koja je instalirana u Sektoru za proizvodnju dijetetskih proizvoda, proizvoda opšte namene i medicinskih sredstava u fabrici Abela Pharm d.o.o. Viline Vode bb, Slobodna Zona, Beograd, na kojoj je sprovedena validacija procesa čišćenja.

19.8.3 Analiza sprovedene validacije procesa čišćenja

Odabrani najgori slučaj (worst case)

Razmatranjem zastupljenih faktora rizika kod proizvoda koji se izrađuju na proizvodnoj liniji za izradu čvrstih preparata, a u skladu sa Analizom rizika za potrebe validacije procesa čišćenja, RA_AP_003, rev.00, kao **najgori slučaj (worst case)** označen je proizvod **Bulardi® plus kapsule**.

U skladu sa Analizom rizika za potrebe validacije procesa čišćenja, RA_AP_003, rev.00, predmet validacije procesa čišćenja proizvodne linije za izradu čvrstih preparata nakon proizvodnje **Bulardi® plus kapsula** bilo je:

1. Određivanje mikrobiološkog opterećenja opreme, čime se ujedno potvrdilo odsustvo i aktivne komponente *Saccharomyces boulardii* i
2. Određivanje rezidua sredstava za čišćenje.

Pregled opreme na proizvodnoj liniji za izradu čvrstih preparata na kojoj je sprovedena validaciji procesa čišćenja (u skladu sa RA_AP_003, rev.00):

1. Mešalica, tip kocke,
2. Kapsuliraka,
3. Sito, veličina pora 2 mm (za prihvat napunjenih kapsula),
4. Blisterica.

Tabela 11: Pregled mesta sa kojih je vršeno uzorkovanje

Naziv opreme	Broj mesta uzorkovanja	Vrsta uzorka		Oznaka mesta uzorkovanja	
		MB	HI	MBK	HIK
Mešalica tipa kocke	3	2	1	MBK1, MBK2	HIK1
Blisterica	3	3	n/p	MBK3, MBK4, MBK5	n/p
Kapsulirka	10	7	3	MBK6, MBK7, MBK8, MBK9, MBK10, MBK11, MBK12	HIK2, HIK3, HIK4
Sito, veličine pora 2mm	2	1	1	MBK13	HIK5
UKUPNO:	18	13	5		

Pregled pisanih procedura koje su korišćene prilikom čišćenja opreme na kojoj je sprovedena validacija procesa čišćenja:

1. Radno uputstvo za pranje i dezinfekciju posuđa i pribora, RU-005 od 22.07.2015.,
2. Radno uputstvo za rukovanje i čišćenje mešača tipa kocke 2001, RU-016, od 22.07.2015.,
3. Radno uputstvo za pranje mašine za kapsuliranje MACOFAR MT 40, RU-017, od 22.07.2015.,
4. Radno uputstvo za čišćenje blister mašine UHLMANN, RU-019, od 22.07.2015.

Pregled sredstva za pranje, ispiranje i dezinfekciju, koja su i korišćena tokom validacije procesa čišćenja, a koja su definisana u okviru pisanih procedura:

1. Deconex Surfax, Deconex Cip - o- cid, Deconex Surface AF, 70% etanol, česmenska i prečišćena voda. (RU-005 od 22.07.2015.)
2. Deconex Surfax, Deconex Cip - o- cid, Deconex Surface AF, 70% etanol, česmenska i prečišćena voda. (RU-016 od 22.07.2015.)
3. Deconex Surfax, Deconex Cip - o- cid, Deconex Surface AF, Deconex Formula 1, česmenska i prečišćena voda. (RU-017 od 22.07.2015.)
4. Deconex Surfax, Deconex Cip - o- cid, Deconex Surface AF, Deconex Formula 1, česmenska i prečišćena voda. (RU-019 od 22.07.2015.)

19.8.4 Kriterijumi prihvatljivosti

Kriterijum prihvatljivosti za rezidue sredstava za čišćenje

Kriterijum prihvatljivosti u skladu sa zahtevima *European Pharmacopoeia* 8.0 za kvalitet prečišćene vode:

- Aciditet i alkalitet – nema promene boje nakon dodatka indikatora: metil crveno/bromtimol plavo (ili pH vrednost 5,0 – 7,0)
- Provodljivost: manje od 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, na 20°C

Kriterijum prihvatljivosti za mikrobiološko opterećenje

Uzorkovanje brisom sa površina koje su u kontaktu sa proizvodom: aerobne mezofilne bakterije ≤ 10 CFU/cm² i Enterobacteriaceae od 0 do 1 CFU/cm², u skladu sa Vodičem za primenu mikrobioloških kriterijuma za hranu (Republika Srbija, Ministarstvo poljoprivrede, trgovine, šumarstva i vodoprivrede, prvo izdanje, jul 2011.)

19.8.5 Maksimalno vreme statusa „čisto“ i statusa „prljavo“

U skladu sa Analizom rizika za potrebe validacije procesa čišćenja, RA_AP_003, rev.00, definisano je:

1. maksimalno vreme statusa „čisto“ od $12 \text{ h} \pm 4 \text{ h}$ i
2. maksimalno vreme statusa „prljavo“ od $8 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$.

19.8.6 Pregled rezultata

Validacija procesa čišćenja je specifična za proizvod i opremu i podrazumeva procese čišćenja nakon svake od tri uzastopne šarže, odabranog najgoreg slučaja (worst case) Bulardi[®] probiotik kapsula:

Tabela 12: Uzorkovanje nakon procesa čišćenja i nakon definisanog vremena statusa čisto

Serijski broj	Broj šarže	Vreme statusa prljavo, h	*I uzorkovanje	Vreme statusa čisto, h	*II uzorkovanje
150950	I šarža	**	19.08.2015.	16	20.08.2015.
	II šarža		25.08.2015.	16	26.08.2015.
	III šarža		27.08.2015.	16	28.08.2015.

*I uzorkovanje- uzorkovanje odmah nakon procesa čišćenja, II uzorkovanje- uzorkovanje nakon definisanog vremena statusa čisto

**Vreme statusa prljavo, h

Tabela 13: Podaci o uzorkovanju

Serijski broj	Broj šarže	Mešalica tipa kocke	Blisterica	Kapsulirka	Sito, veličine pora 2mm
150950	I šarža	7h 40min	6h	7h 25 min	8h 24min
	II šarža	7h 40min	6h	7h 25 min	8h 24min
	III šarža	7h 40min	6h	7h 25 min	8h 24min

Detaljnou analizom rezultata dobijenih iz Gradskog zavoda za javno zdravlje Beograd, a nakon tri procesa čišćenja Linije za izradu čvrstih preparata posle proizvodnje odabranog najgoreg slučaja (worst case) Bulardi[®] probiotik kapsula, uočava se da se rezultati dobijeni pri detekciji:

- rezidua sredstava za čišćenje (pH i provodljivost) nalaze u okviru zahtevanog kriterijuma prihvatljivosti,
- mikrobiološkog opterećenja, kako za aerobne mezofilne bakterije, tako i za Enterobacteriaceae vrlo ujednačeni i daleko ispod maksimalne dozvoljene granice prihvatljivosti, kako odmah nakon procesa čišćenja, tako i 16h nakon toga, odnosno nakon definisanog vremena statusa čisto.

Pregledom rezultata primećen je pad mikrobiološkog opterećenja nakon stajanja opreme za definisano vreme statusa čisto, 16h, za sledeća mesta uzorkovanja: MBK1, MBK7, MBK12 i MBK13. S obzirom da mikroorganizmi imaju karakterističan eksponencijalan rast, vreme neophodno za kompletan životni ciklus bakterija je veoma varijabilno i zavisi od uslova spoljašnje sredine i genotipa.

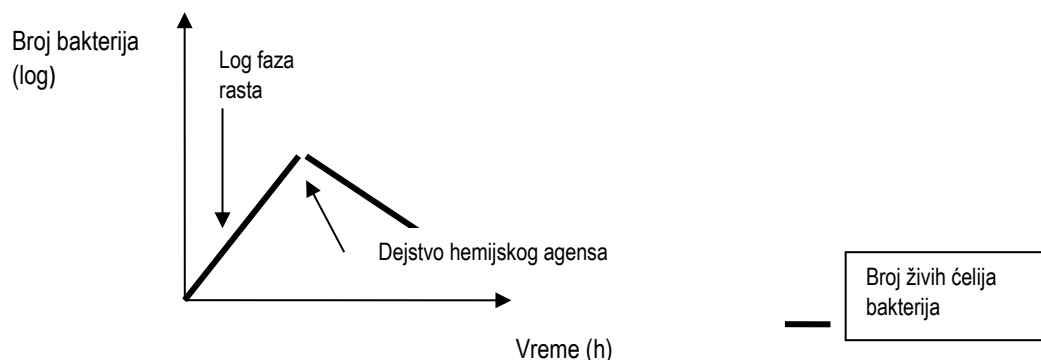
Do smanjenog broja CFU bakterija nakon 16h dolazi najverovatnije zbog baktericidnog ili bakteriostatskog dejstva dezinficijensa (**Slika 39.**). Usled baktericidnog dejstva dezinficijensa broj bakterijskih ćelija ostaje konstantan određeno vreme, ali su sve ćelije uništene i nemaju sposobnost umnožavanja.

Potrebno je uzorkovati najmanje pet puta u određenom vremenskom intervalu:

- uzorkovanje odmah nakon čišćenja,
- nakon 4h,
- nakon 8h,
- nakon 12h i
- nakon 16h,

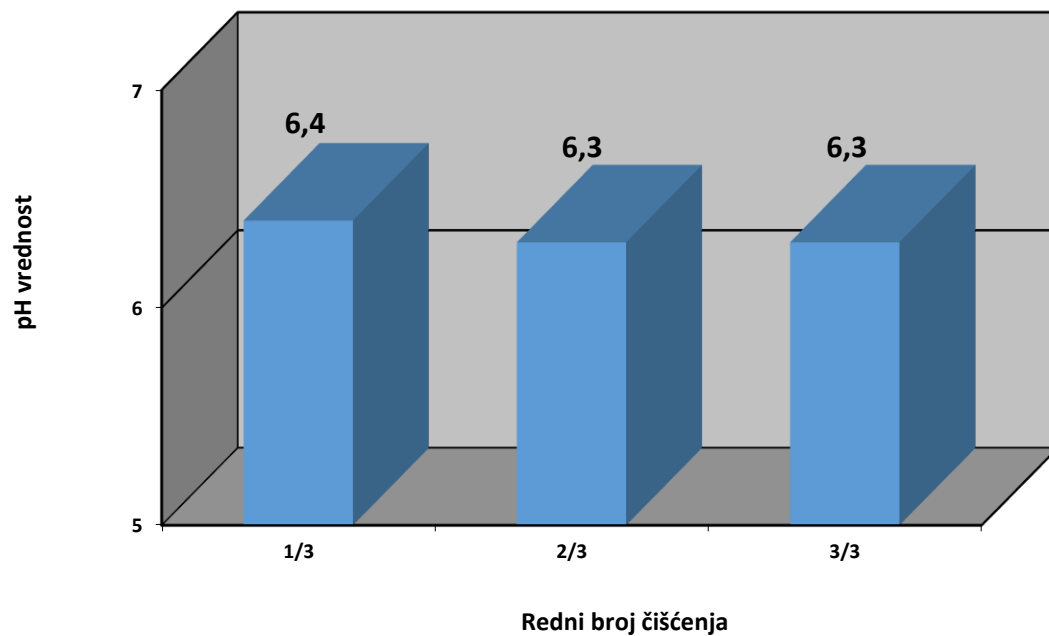
kako bi otkrili tendenciju rasta bakterija na tim mestima uzorkovanja, što će se sprovesti tokom revalidacije procesa čišćenja.

Slika 39: Dejstvo baktericidnog agensa



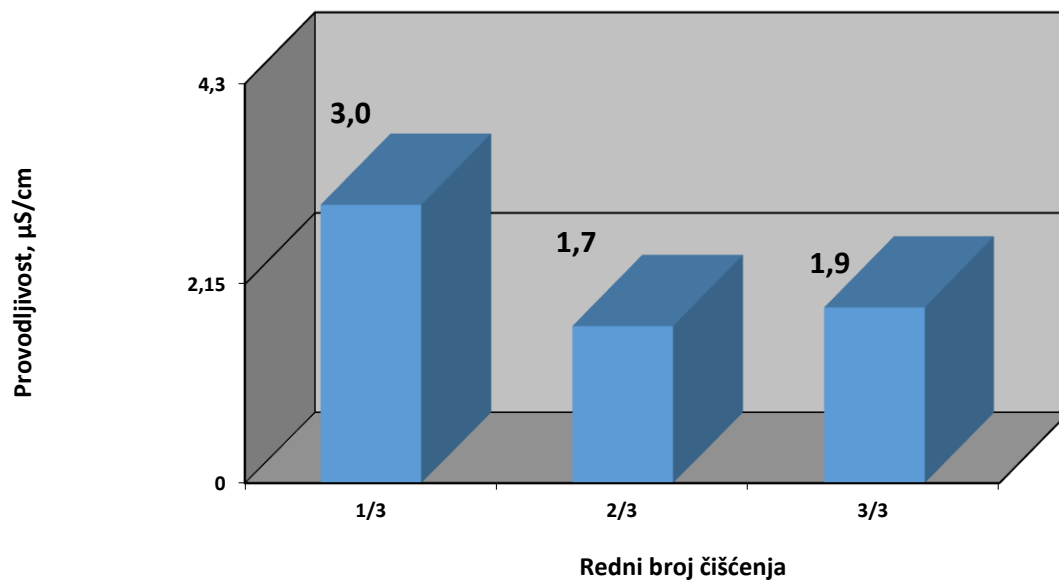
20.0 GRAFIČKI PRIKAZ REZULTATA

pH vrednost, kriterijum prihvatljivosti: 5.0 – 7.0



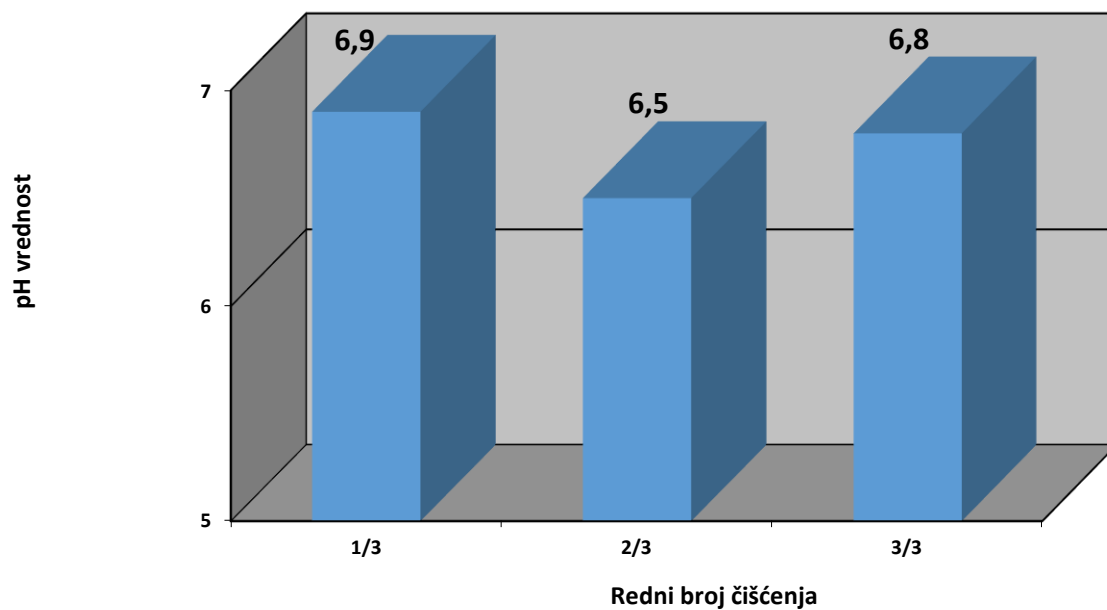
Grafik 7: Mesto uzorkovanja HIK 1

Provodljivost, kriterijum prihvatljivosti: manje od 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, na 20°C



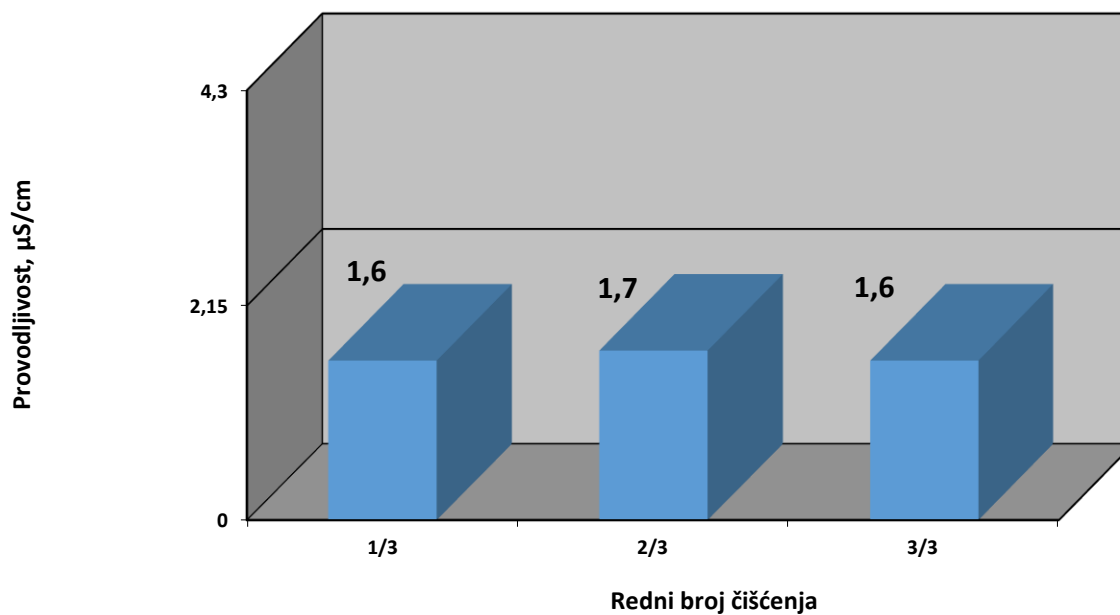
Grafik 8.: Mesto uzorkovanja HIK 1

pH vrednost, kriterijum prihvatljivosti: 5.0 – 7.0



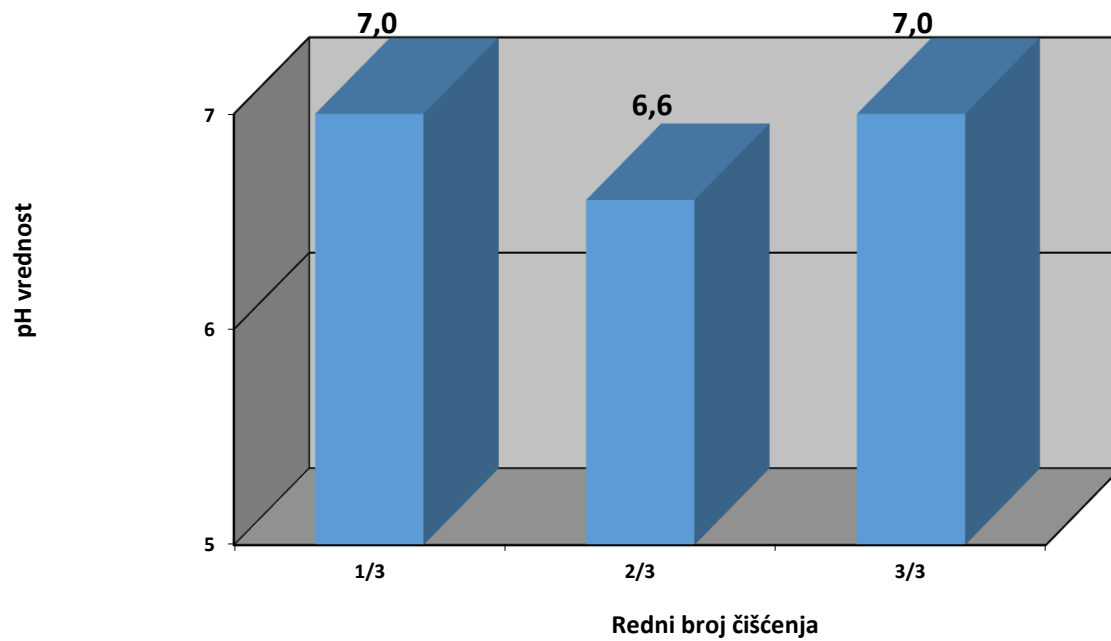
Grafik 9: Mesto uzorkovanja HIK 2

Provodljivost, kriterijum prihvatljivosti: manje od 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, na 20°C



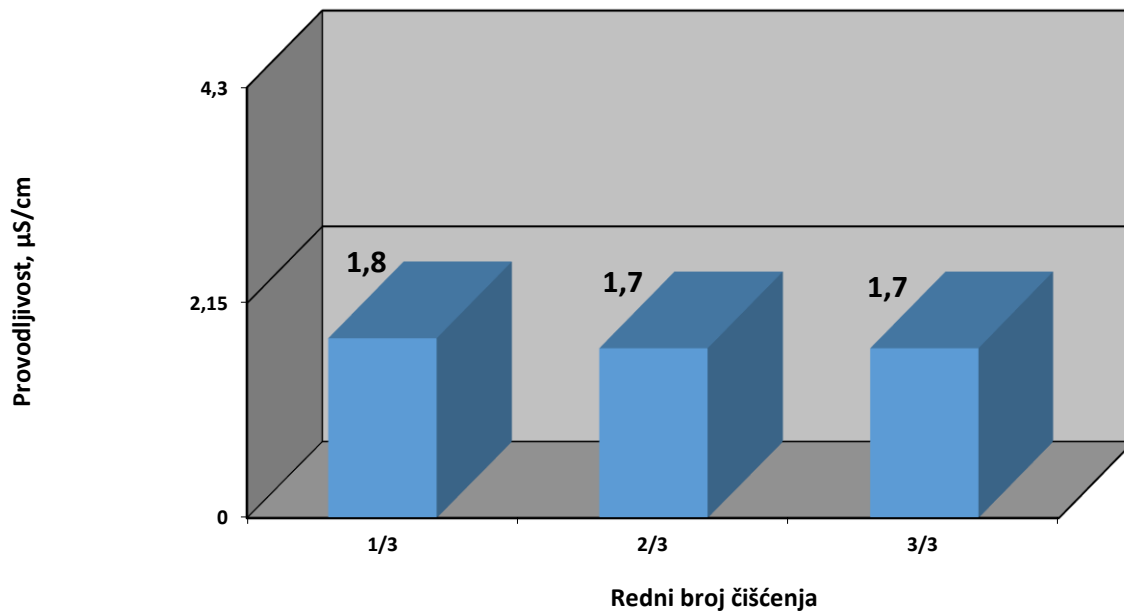
Grafik 10: Mesto uzorkovanja HIK 2

pH vrednost, kriterijum prihvatljivosti: 5.0 – 7.0



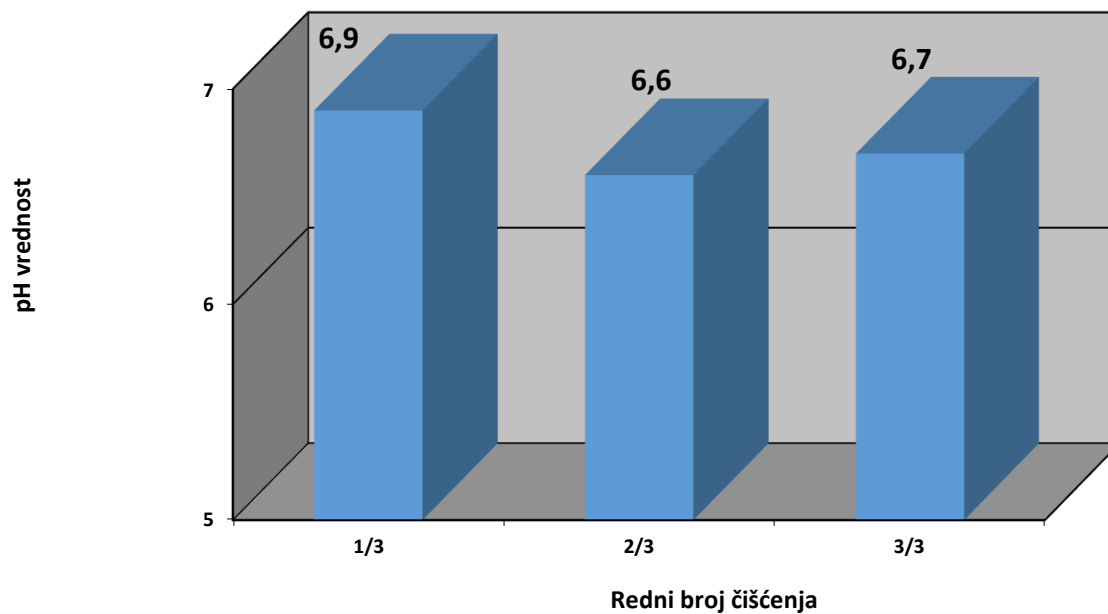
Grafik 11: Mesto uzorkovanja HIK 3

Provodljivost, kriterijum prihvatljivosti: manje od 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, na 20°C



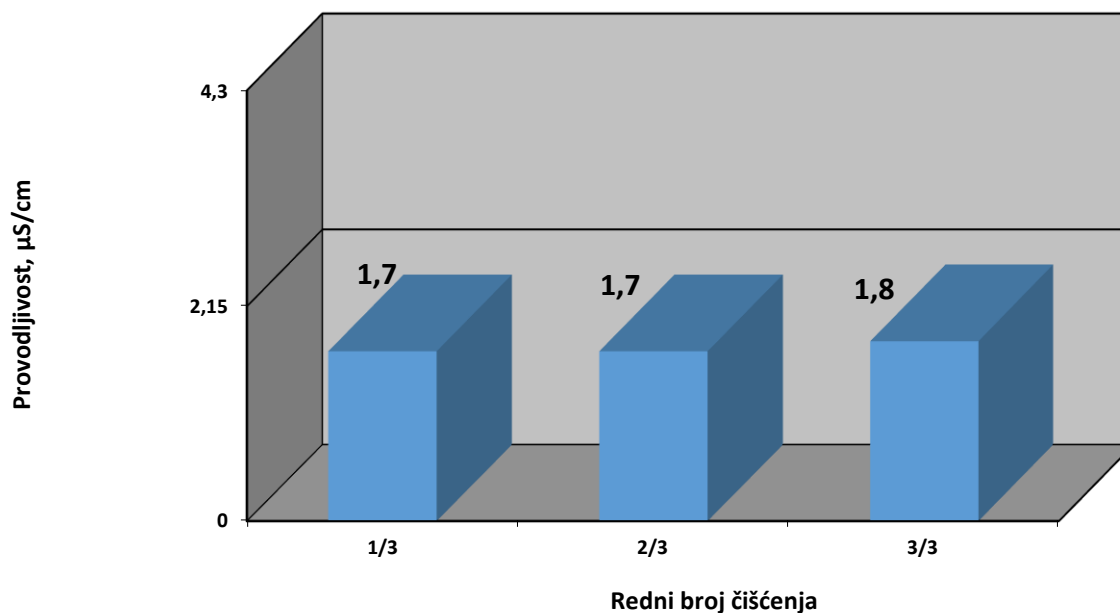
Grafik 12: Mesto uzorkovanja HIK 3

pH vrednost, kriterijum prihvatljivosti: 5.0 – 7.0



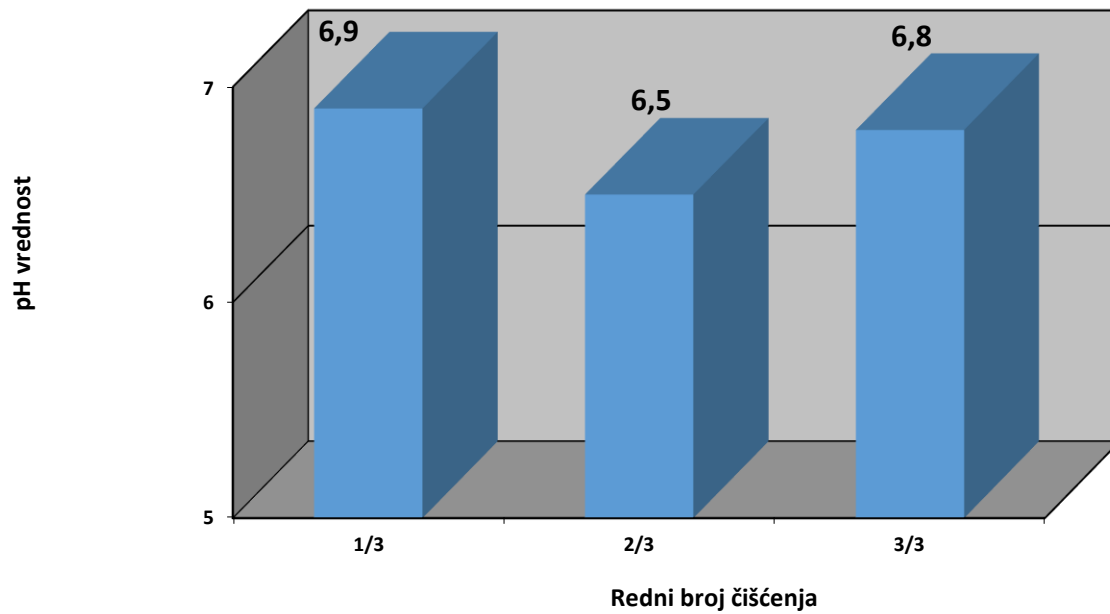
Grafik 13:Mesto uzorkovanja HIK 4

Provodljivost, kriterijum prihvatljivosti: manje od 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, na 20°C



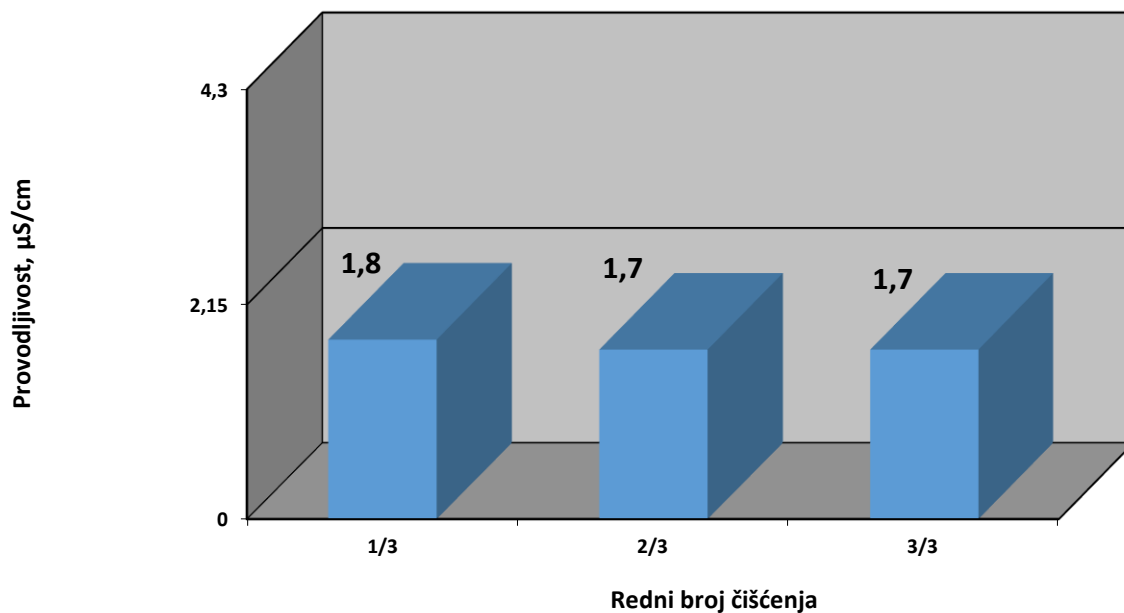
Grafik 14:Mesto uzorkovanja HIK 4

pH vrednost, kriterijum prihvatljivosti: 5.0 – 7.0



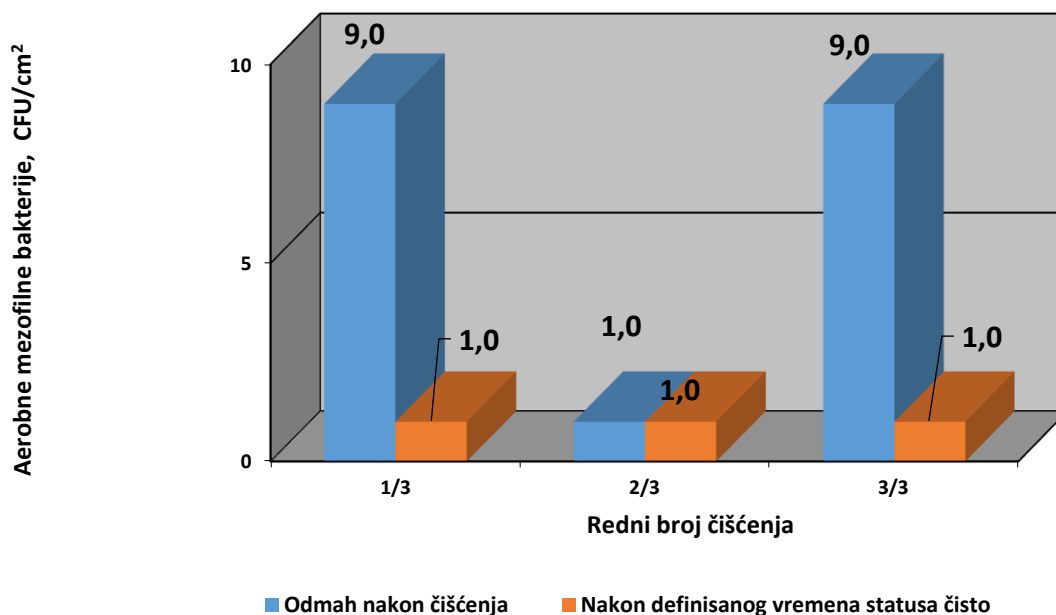
Grafik 15: Mesto uzorkovanja HIK 5

Provodljivost, kriterijum prihvatljivosti: manje od 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$, na 20°C



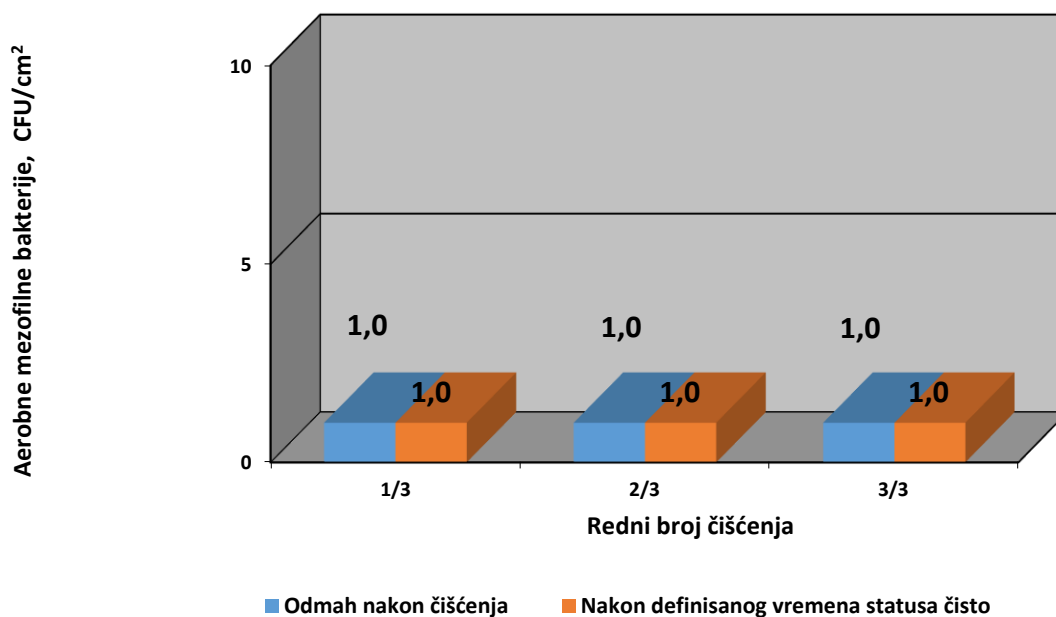
Grafik 16: Mesto uzorkovanja HIK 5

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



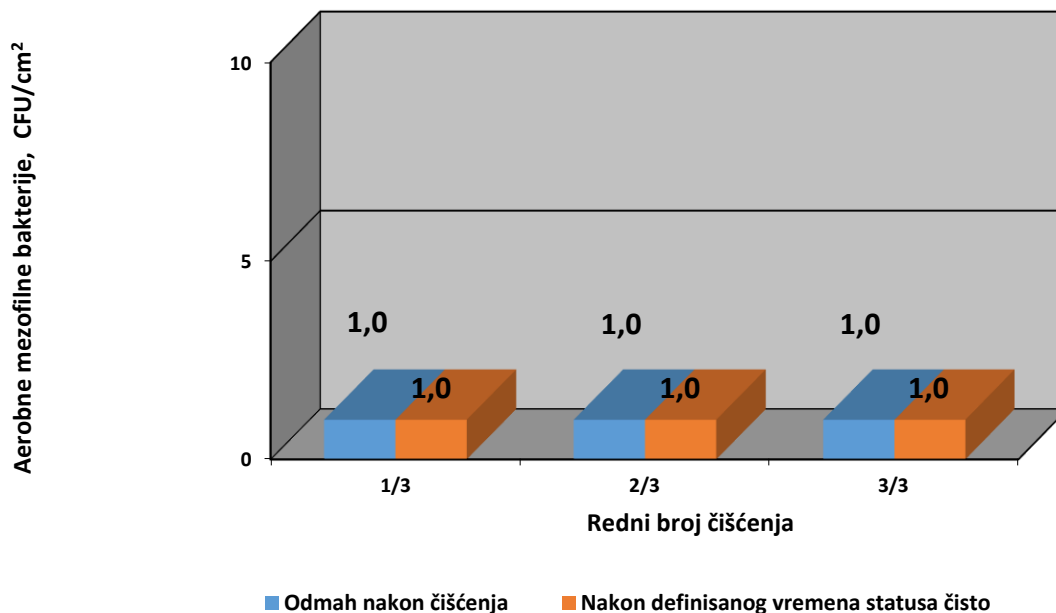
Grafik 17: Mesto uzorkovanja MBK 1

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



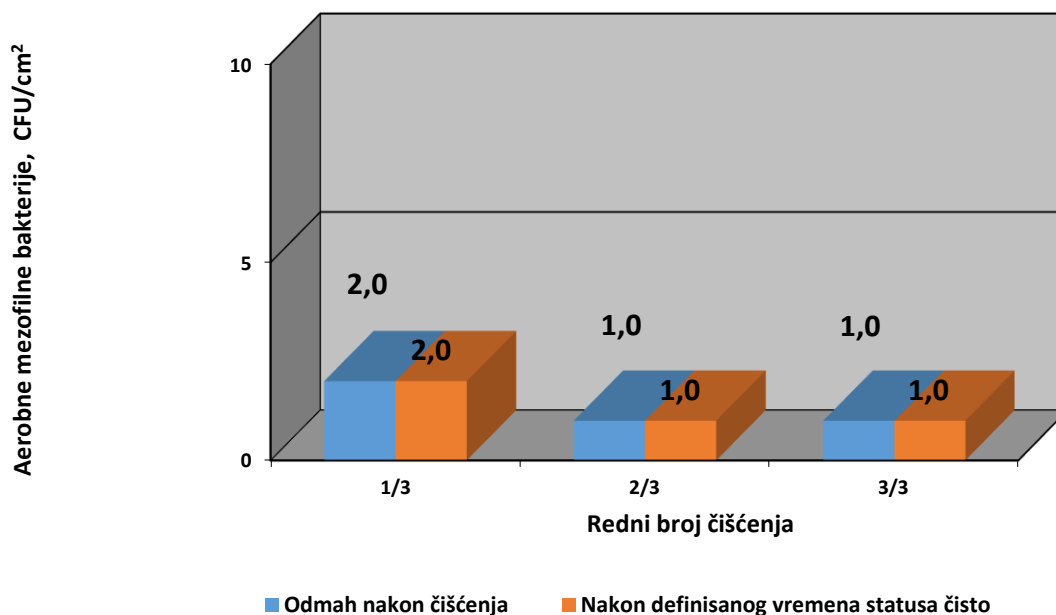
Grafik 18: Mesto uzorkovanja MBK 2

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



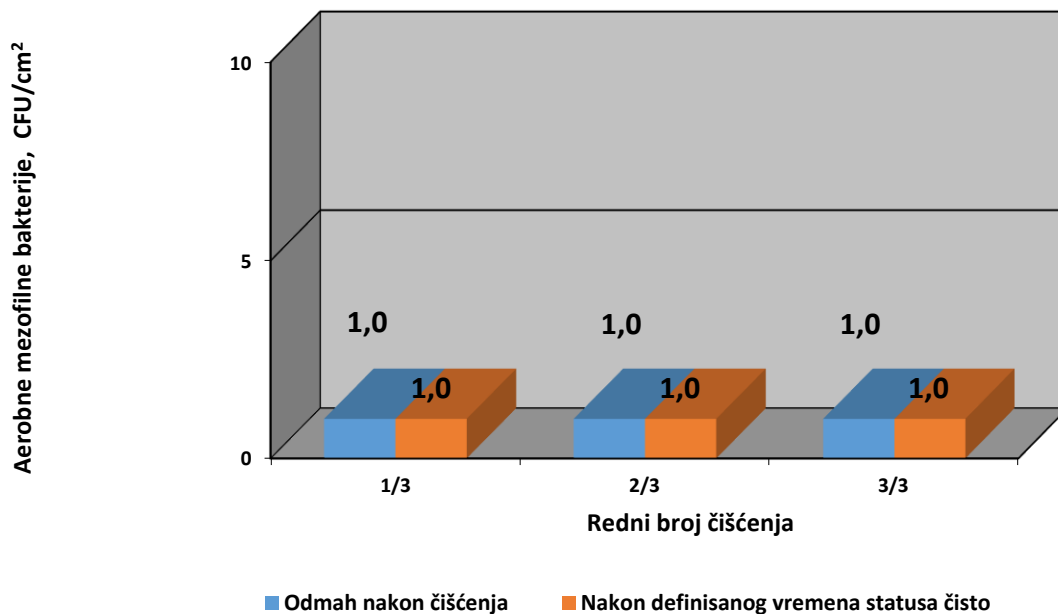
Grafik 19:Mesto uzorkovanja MBK 3

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



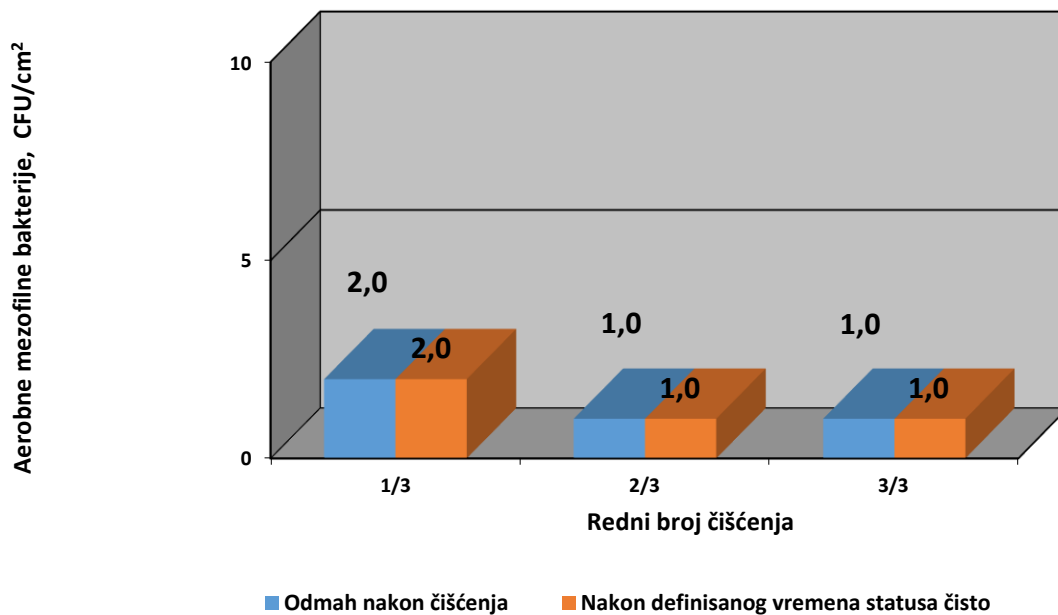
Grafik 20:Mesto uzorkovanja MBK 4

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



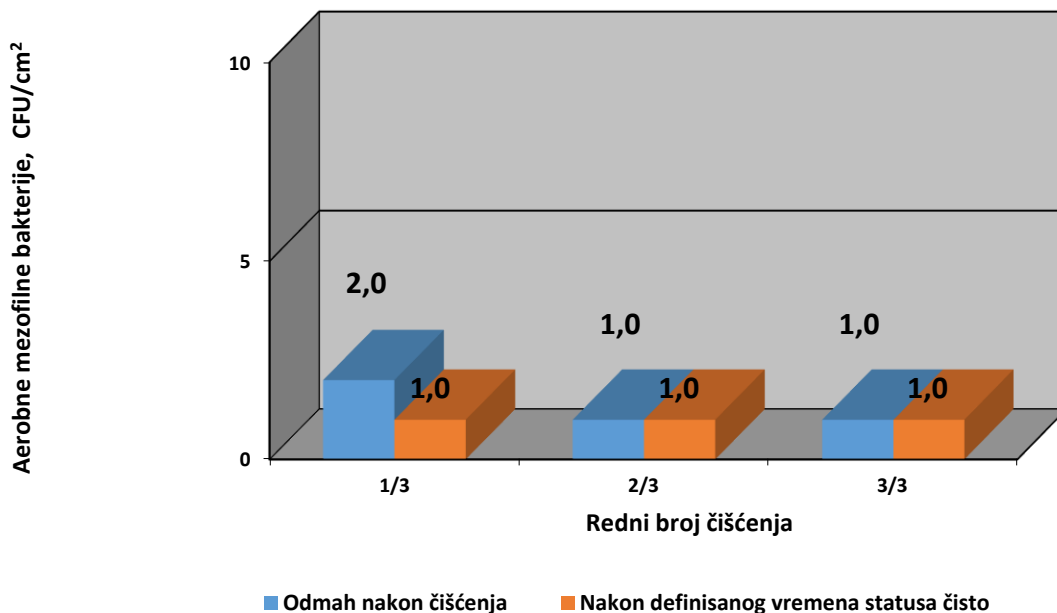
Grafik 21: Mesto uzorkovanja MBK 5

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



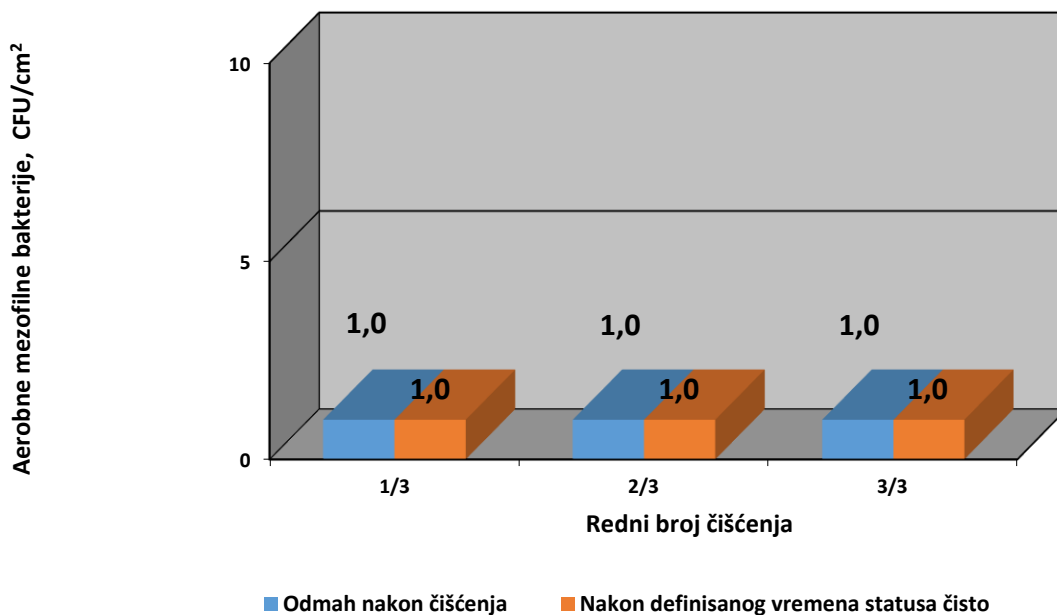
Grafik 22: Mesto uzorkovanja MBK 6

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



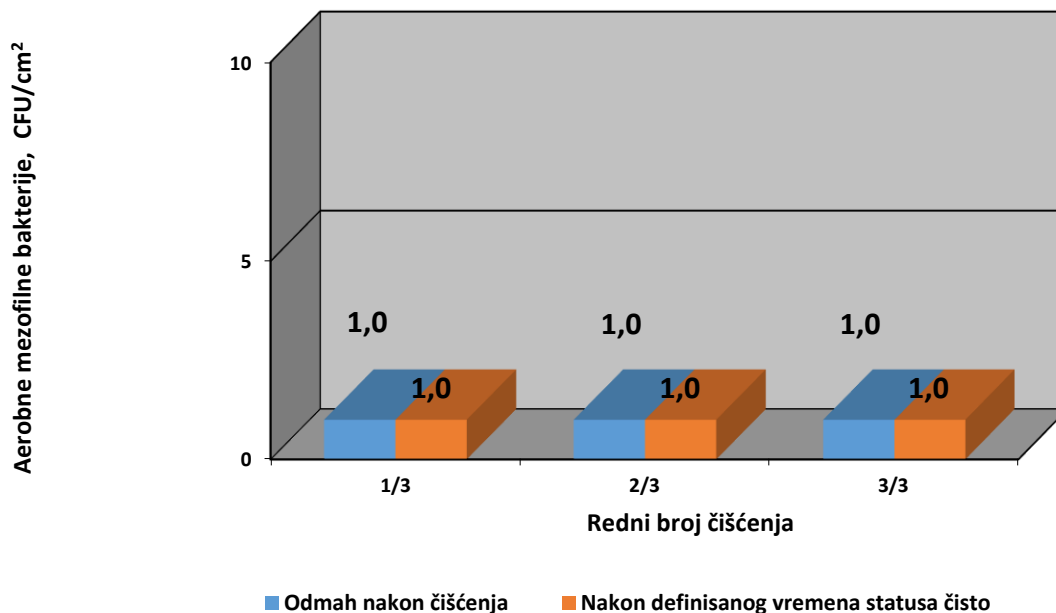
Grafik 23:Mesto uzorkovanja MBK 7

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



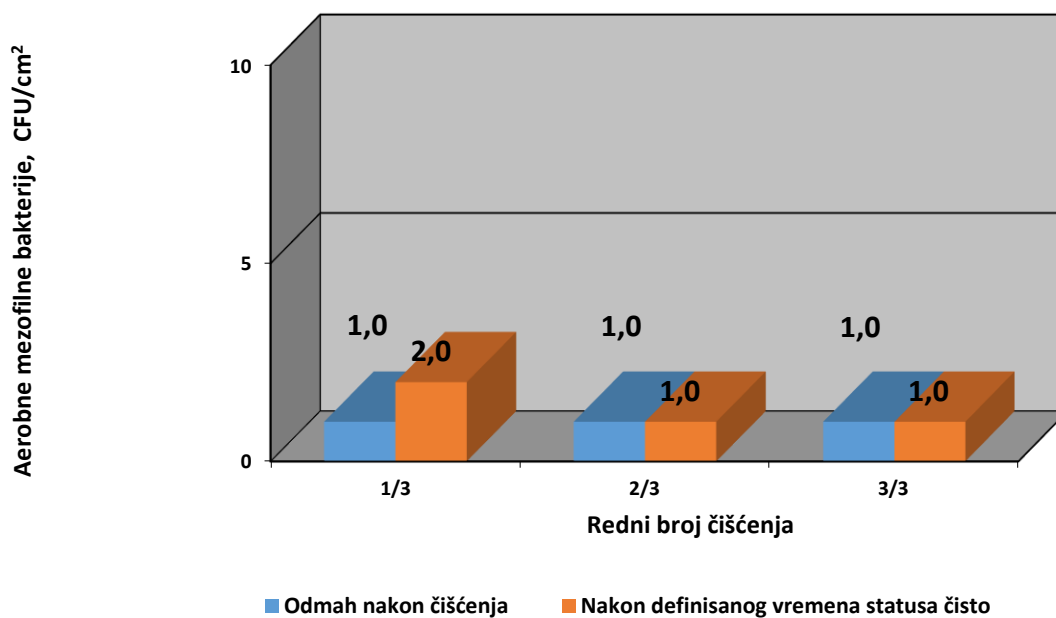
Grafik 24:Mesto uzorkovanja MBK 8

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



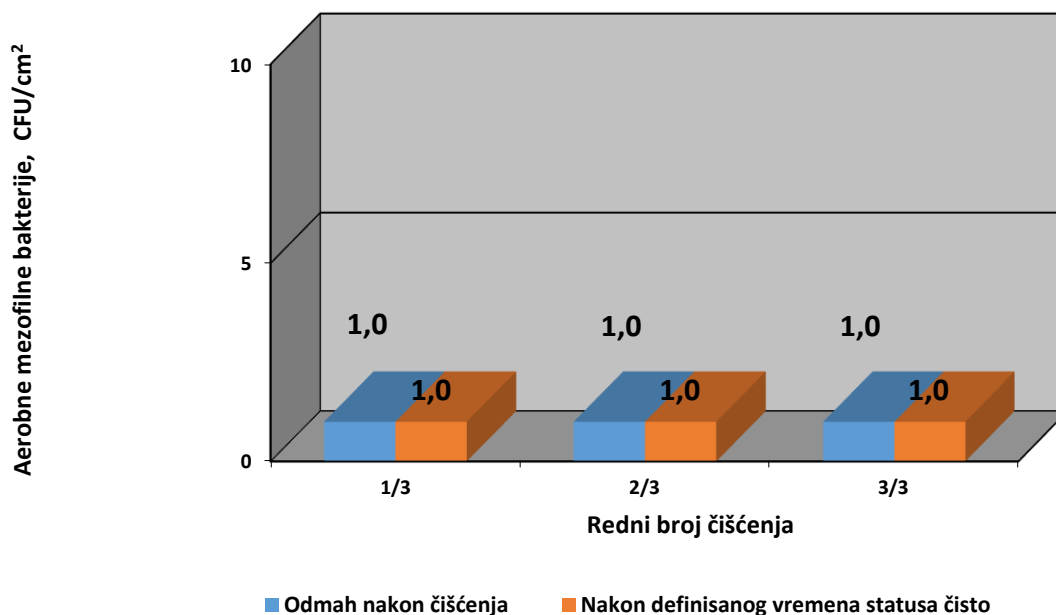
Grafik 25: Mesto uzorkovanja MBK 9

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



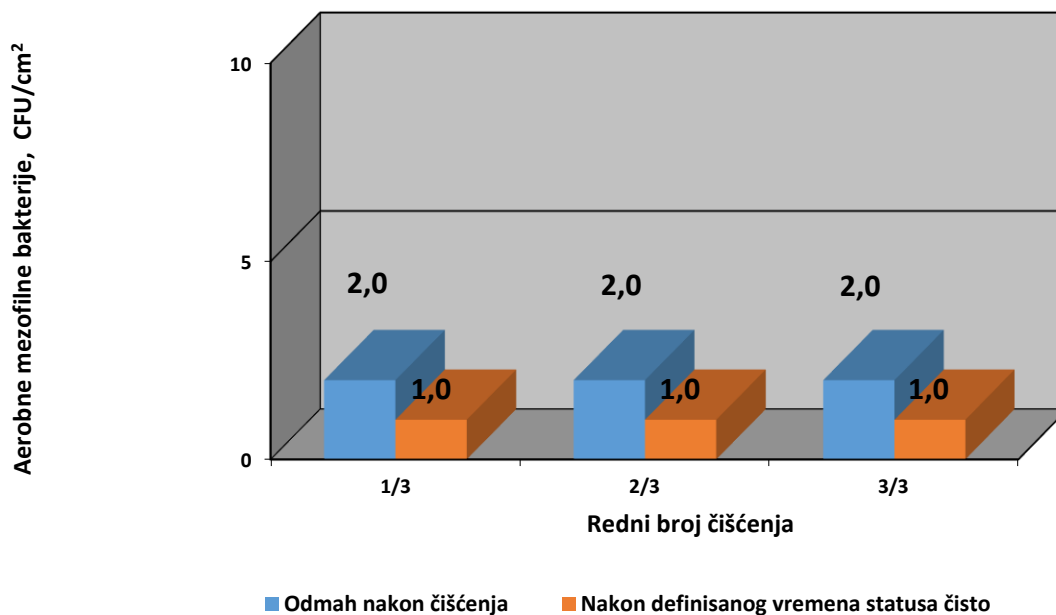
Grafik 26: Mesto uzorkovanja MBK 10

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



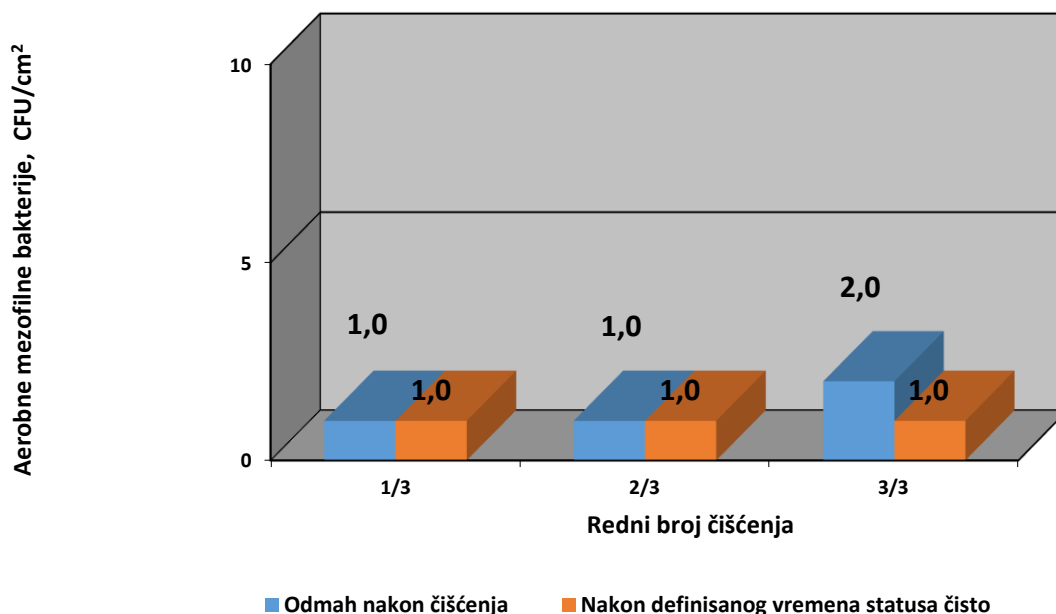
Grafik 27:Mesto uzorkovanja MBK 11

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



Grafik 28:Mesto uzorkovanja MBK 12

Aerobne mezofilne bakterije, kriterijum prihvatljivosti: ≤ 10 CFU/cm²



Grafik 29: Mesto uzorkovanja MBK 13

Kod svih mesta uzorkovanja, rezultati za *Enterobacteriaceae* (kriterijum prihvatljivosti: od 0 do 1 CFU/cm²) su < 1 CFU/cm², kako odmah nakon čišćenja, tako i nakon definisanog vremena statusa čisto, pa se neće grafički predstavljati.

21.0 DOKAZ ODSUSTVA UNAKRSNE KONTAMINACIJE PROIZVODNJOM PROIZVODA POSLE VALIDACIJE ČIŠĆENJA POSLE PROIZVODNJE NAJGOREG SLUČAJA BULARDI PLUS KAPSULA

Proizvodna linija za proizvodnju čvrstih farmaceutskih oblika, koju čine mašina za kapsuliranje tipa MACOFAR MT 40 (**Slika 17.**) i mašina za blistiranje tipa UHLMANN KP1LA (**Slika 19.**), kao i homogenizator-kocka za mešanje praškastih supstanci (**Slika 18.**), na kojoj je proizveden najgori slučaj Bulardi plus kapsule serijskog broja 150950 na kojem je urađena validacija čišćenja, proizvedena je i serija proizvoda PropoMucil kapsule serijskog broja 150953. PropoMucil kapsule u čijem se sastavu kao aktivni sastojak nalazi smeša 20% suvog ekstrakta propolisa standardizovanog na 12% ukupnih polifenola i sa 20% N-acetilcisteina i pomoćne komponente i to mikrokristalna celuloza, talk i magnezijum stearat su proizvedene nakon proizvodnje Bulardi probiotika kao najgorog slučaja zaključeno na osnovu analize rizika.

Proizvodni proces Propomucil kapsula je prikazan na **Slici 40** i sastoji se od nekoliko operacija koje se obavljaju na procesnoj opremi homogenizator, mašina za kapsuliranje (punjenje kapsula) i mašini za blistiranje (primarno pakovanje u kontaktu ambalažu). Nakon proizvodnje i dobijanja gotovog (finalnog) proizvoda PropoMucil kapsule uzorci koji su odabrani slučajnim odabirom su poslani u akreditovanu laboratoriju Institut za javno zdravlje Kragujevac kako bi se utvrdilo da li PropoMucil kapsule odgovaraju regulatornim zahtevima odnosno da li ima mikrobioloških

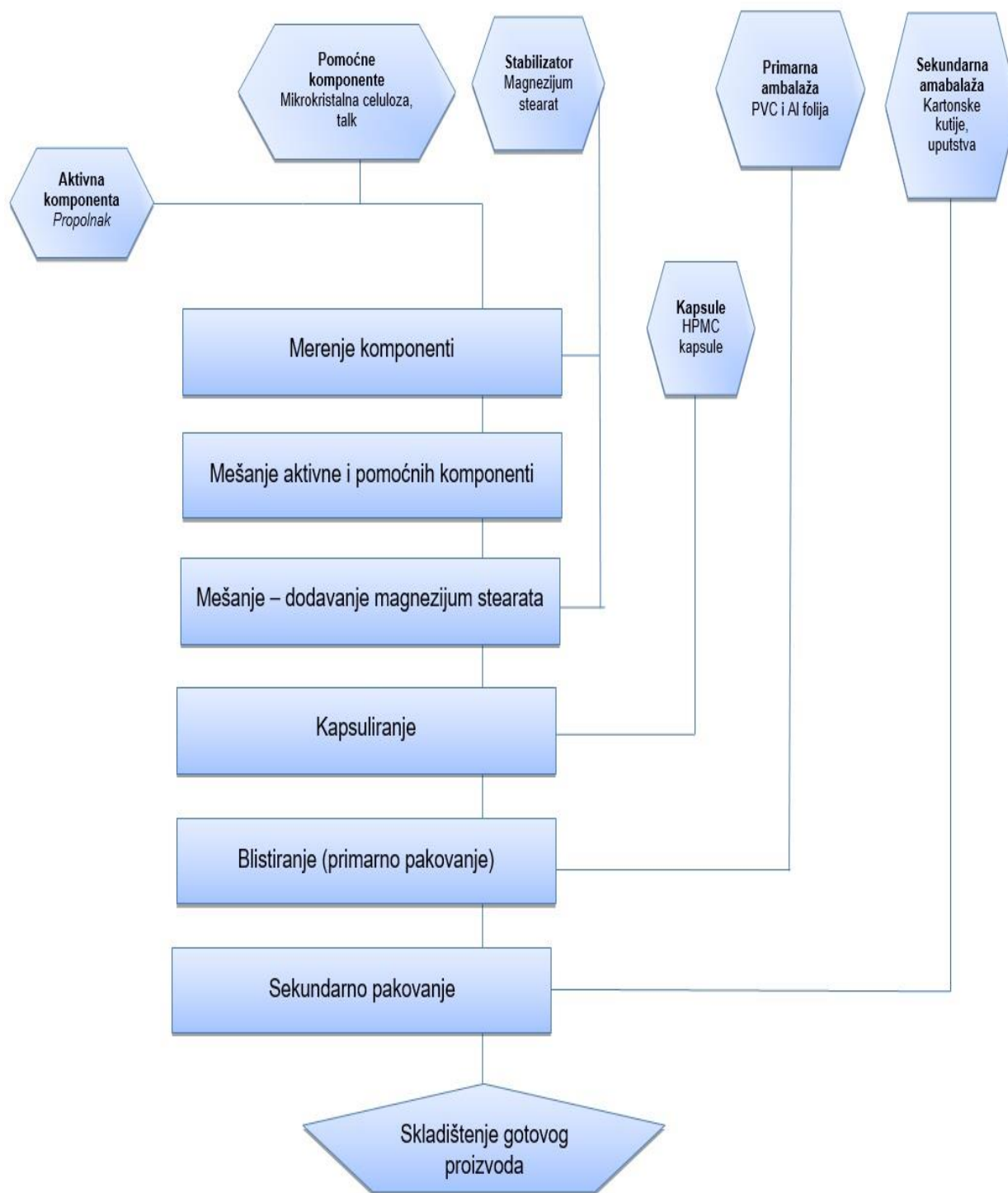
kontaminata, u ovom slučaju gljivica (*Saccharomyces boulardii*), i da li je došlo do unakrsne kontaminacije. Na osnovu rezultata Instituta za javno zdravlje Kragujevac (**Tabela 14**) dokazano je da nema prisustva gljivica u proizvodu kao ni drugih kontaminata i da proizvod odgovara regulatornim zahtevima.

Proizvodnjom PropoMucil kapsula i rezultatima koji su dobijeni od akreditovane laboratorije jasno i nedvosmisleno se može zaključiti da je validacija procesa čišćenja uspešno urađena i to da se na istoj (multifunkcionalnoj) proizvodnoj liniji mogu proizvoditi proizvodi zajedno sa proizvodima kao što je Bulardi plus koji u svom sastavu sadrži gljivicu *Saccharomyces boulardii* koja se smatra velikim rizikom za unakrsnu kontaminaciju. Takođe je dokazano da nije neophodan HVAC sistem (sistema grejanja, ventilacije i prečišćavanja vazduha) kao i da proizvod proizveden nakon proizvodnje najgoreg slučaja nije kontaminirana ostatkom sredstva za pranje i nije kontaminiran mikroorganizmima.

Tabela 14: Rezultati Instituta za javno zdravlje Kragujevac za proizvod Herbiko PropoMucil, kapsule

Podaci o uzorku				
Vrsta uzorka	PropoMucil kapsule		Iz proizvodnje	
Vrsta ispitivanja	Mikrobiološko, hemijsko, teški metali, energetska vrednost			
Osnov uzorkovanja	Na osnovu zahteva br. 218			
Broj uzorka	D 586			
Ostali podaci o uzorku (ako je relevantno)	Pakovanje, neto: 10,20,30 kapsula Rok upotrebe: 09.2017. Broj serije: 150953			
Uzorkovanje vršeno po	-			
Primio uzorak	Dr Ljiljana Delić			
Datum prijema uzorka	21.08.2015.			
Rezultat mikrobiološkog ispitivanja dijetetskog proizvoda broj D586				
Vrsta uzorka: Kapsule- dijetetski proizvod				
Mikrobiološki parametri	Mer.jed.	Dozvoljena vrednost	Nalaz	Metoda ispitivanja
Enterobacteriaceae	cfu/g	<10 ²	<10	SRPS EN ISO 21528-2:2009
Salmonella sp. u 25 g	-	Ne sme biti	<10	SRPS EN ISO 6579:2008
Escherichia coli	cfu/g	<10	<10	SRPS EN ISO 16649-2:2008
Koagulaza pozitivan stafilokok	cfu/g	<10	<10	SRPS EN ISO 6888-1:2009
Broj aerobnih bakterija koje formiraju kolonije	cfu/g	<10 ⁴	<10	SRPS EN ISO 4833-1:2014
Plesni i kvasci	cfu/g	<10 ²	<10	SRPS EN ISO 21527-2:2011
Bacillus cereus	cfu/g	<10 ⁴	<10	SRPS EN ISO 7932:2008

Rezultat fizičko- hemijskog ispitivanja dijetetskog proizvoda Broj D 586				
Vrsta uzorka	PropoMucil- kapsule			
Izgled	Kapsule ovalnog oblika, meke konzistencije, punjene prahom, krem boje. Prosečna težina 1 kapsule je 0,50g			
Miris i ukus	Svojtven			
Strane primese	Nisu prisutne			
Deklaracija	Neoriginalno pakovanje, sa priloženom deklaracijom koja sadrži sastav proizvoda, i način upotrebe. Neto količina: 200g Rok upotrebe: 09.2017.			
Parametar	Mer.jed.	Dozvoljena vrednost	Ispitana vrednost	Metoda ispitivanja
Sadržaj suve materije	g/100g	-	95,34	U.05.92
Sadržaj masti	g/100g	-	2,01	
	g/ kapsuli	-	0,01	
Sadržaj proteina	g/100g	-	5,34	
	g/ kapsuli	-	0,026	
Sadržaj ugljenih hidrata	g/100g	-	28,19	
	g/ kapsuli	-	0,14	
Energetska vrednost uzorka	KJ/kcal/100 g	-	1052,8/250,7	
	KJ/kcal/kapsuli	-	5,26/1,25	
Sadržaj dijetetskih vlakana (ne uključujući frakcije manje mol.mase)	g/100 g	-	51,07	A0AC 985.29 enzimska, gravimetrijska metoda
	g/ kapsuli	-	0,25	
Sadržaj metala:				
Pb (olovo)	mg/kg	maks. 3,0	<0,010	U.05.50
Cd (kadmijum)	mg/kg	maks. 1,0	<0,010	U.05.50
Hg (živa)	mg/kg	maks. 0,1	<0,010	U.05.50
<p>Legenda:*Akdreditovana metoda ispitivanja **Ispitivanje izvršio ugovarač El.021 „Analize životnih namirnica“ J. Trajković, M. Mirić, S. Šiler, Beograd, 1982.god. U.05.50 – Određivanje metala u životnim namirnicama metodom optičke emisije spektrometrije-ICP- OEC ;U.05.92 – Određivanje energetske vrednosti</p>				
<p>Komentar: Prema sadržaju metala uzorak ODGOVARA čl.78 st.2 Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda (Sl. Glasnik 45/10, 27/2011, 50/2012).</p>				
<p>Na osnovu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Izveštaja o ispitivanju dijetetskog proizvoda broj D586, - Zakona o bezbednosti hrane (Sl. Glasnik RS br. 41/2009), - Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda (Sl. Glasnik RS 45/2010, 27/2011, 50/2012, 21/2015) - A shodno vrsti ispitivanja i - Na osnovu stručnog razmatranja ispitivanih parametara, <p>Analizirani pojedinačni uzorak dodatka ishrani PropoMucil kapsule, pakovanje od 10,20 i 30 kapsula od po 500mg, ispunjava uslove u pogledu zdravstvene ispravnosti.</p>				



Slika 40: Dijagram toka procesa proizvodnje Propomucil kapsula

22.0 VERIFIKACIJA PROCESA VALIDACIJE ČIŠĆENJA

Verifikacione aktivnosti se realizuju utvrđenom dinamikom, s ciljem posmatranja sistema kao celine, a ne samo određenog specifičnog područja (kao što je slučaj sa monitoringom u CCP tačkama). Verifikacija je postupak formalizovan sa precizno definisanim metodama verifikacije, učestalošću sprovođenja i odgovornim osobama. Rezultate verifikacionih aktivnosti analizira tim za kvalitet koji donosi odluke o potrebnim izmenama i prilagođavanjima. Verifikacija uključuje: potvrđivanje usklađenosti i sakupljanje informacija.

Verifikacijom treba da se dokaže ili ne dokaže da je postupak validacije čišćenja posle proizvodnje najgoreg slučaja utvrđenog analizom rizika Bulardi® plus kapsule pomenuta validacija adekvatna i da potvrđuje sve ono što je validacijom definisano odnosno usvojeno kao najadekvatniji postupak kako bi se dobili očekivani rezultati. Verifikacija je urađena tako što je posle proizvodnje Bulardi® plus kapsula serijskog broja 161110 poroizveden proizvod Tensilen dijetetski suplement u farmaceutsko doziranom obliku. Proizvodni proces Tensilena serijskog broja 161113 se obavlja na potpuno istoj proizvodnoj opremi kao i Bulardi® plus kapsule. Nakon proizvodnje i dobijanja gotovog (finalnog) proizvoda Tensilen kapsule uzorci koji su odabrani slučajnim odabirom su poslani u akreditovanu laboratoriju CIN kako bi se utvrdilo da li Tensilen kapsule odgovaraju regulatornim zahtevima odnosno da li ima mikrobioloških kontaminata, u ovom slučaju gljivica (*Saccharomyces boullardii*), i da li je došlo do unakrsne kontaminacije. Na osnovu rezultata akreditovane laboratorije CIN (**Tabela 15.**) dokazano je da nema prisustva gljivica u proizvodu kao ni drugih kontaminata i da proizvod odgovara regulatornim zahtevima.

Pored ove vrste verifikacije u proizvodnom pogonu se radi i *in procesna* kontrola tako što se posebnim uređajem Lumitester PD-20 (**Slika 41.**) proverava ATP bris. Lumitester PD-20 služi za preliminarno otkrivanje potencijalnih opasnosti izazvanih mikrobiološkim zagađenjem.



Slika 41: Lumitester PD-20

Metoda uzimanja ATP brisa se koristi kao indikator prisustva bioloških rezidua na radnim površinama, budući da je ATP (adenozin trifosfat) izvor energije kod ćelija mikrobiološkog organizma.

Štapići za uzimanje brisa se čuvaju na temperaturi frižidera (2°C do 8°C) u originalnom pakovanju (cevcici). Pre upotrebe, potrebno je temperirati cevčicu sa štapićem na sobnoj temperaturi u trajanju od 20 minuta, zatim je potrebno uključiti uređaj, sačekati da se završi odbrojavanje nakon čega je uređaj spreman za merenje. Potom je potrebno izvući štapić iz cevčice, nakvasiti pamučni

kraj štapića pod mlazom prečišćene vode. Rotirajući štapić uzima se bris sa približno 100cm² željene površine. Vratiti štapić u cevčicu. Dodatnim pritiskom omogućiti da štapić probije pregradu na dnu i dođe u kontakt sa reagensom, a zatim mućkati cevčicu sa štapićem do 10 sekundi. Ubaciti cevčicu sa štapićem u otvor na vrhu Lumitester PD-20 uređaja i zatvoriti poklopac. Pritisnuti ENTER dugme da bi počeo proces merenja. Rezultat u RLU će biti prikazan nakon odbrojavanja. Rezultat koji je dobijen posle čišćenja procesne opreme, a posle proizvodnje Bulardi® plus kapsula najgoreg slučaja je u referentnim granicama i još jedan dokaz da je validacija čišćenja potvrđena. Rezultati in procesne kontrole se upisuju u radni nalog proizvodnje.

Tabela 15: Rezultati Centra za ispitivanje namirnica (CIN) za proizvod Tensilen, kapsule

Identifikacija IU-V-00595 Tensilen, 10 kapsula Uzorak: Tensilen, 10 kapsula serija: 161113 Grupa namirnica: Ostale namirnice Količina uzorka: 10 blistera		
Ispitivanje parametara bezbednosti IU-V-00595 Tensilen, 10 kapsula		
Parametar:	Rezultat (j.m.):	Metoda:
Metali i metaloidi		
Olovo (Pb)	<1,00 mg/kg	GFAAS, IHM-03-AAS 01
Kadmijum (Cd)	<0,50 mg/kg	GFAAS, IHM-03-AAS 01
Živa (Hg)	<0,10 mg/kg	GFAAS, IHM-03-AAS 01
Arsen (As)	<1,00 mg/kg	GFAAS, IHM-03-AAS 01
Mikrobiološka ispitivanja IU-V-00595 Tensilen, 10 kapsula		
Parametar:	Rezultat:	Metoda:
Bacillus cereus (temp.inkubacije 30C) cfu/g	Zadovoljavajući	SRPS EN ISO 7932:2009
n= 5	I <10	
c= 1	II <10	
m= 10000	III <10	
M= 100000	IV <10	
	V <10	
Broj aerobnih mezofilnih bakterija cfu/g	Zadovoljavajući	SRPS EN ISO 4833-1:2014
n= 5	I <10	
c= 2	II <10	
m= 10000	III <10	
M= 20000	IV <10	
	V <10	
Enterbacteriaceae (temp. inkubacije 37C) cfu/g	Zadovoljavajući	SRPS ISO 21528-2:2009
n= 5	I <10	

c= 1	II	<10	
m= 100	III	<10	
M= 1000	IV	<10	
	V	<10	
Koagulaza pozitivne stafilokoke (temp. inkubacije 37C) cfu/g	Zadovoljavajući		
n= 5	I	<10	
c= 0	II	<10	
m=	III	<10	
M= <10	IV	<10	
	V	<10	
Salmonella spp. u 25 g	Zadovoljavajući		SRPS EN ISO 6579:2008
n= 5	I	0	
c= 0	II	0	
m= 0	III	0	
M= 0	IV	0	
	V	0	
Escherichia coli cfu/g	Zadovoljavajući		SRPS ISO 16649-2:2008
n= 5	I	<10	
c= 0	II	<10	
m=	III	<10	
M= <10	IV	<10	
	V	<10	
Kvasci i plesni (aw manje ili jednako od 0,95) cfu/g	Zadovoljavajući		SRPS ISO 21527-2:2011
n= 5	I	<10	
c= 2	II	<10	
m= 100	III	<10	
M= 200	IV	<10	
	V	<10	
Na osnovu rezultata laboratorijskih ispitivanja i stručnog mišljenja utvrđeno je da navedeni uzorak IU-V-00595 sa aspekta ispitivanih parametara ISPUNJAVA uslove propisane Zakonom o bezbednosti hrane („Sl. Glasnik RS“ 41/09), a u vezi Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda („Sl. Glasnik RS“ 45/2010, 27/2011, 50/2012, 21/2015 i 75/2015)			

23.0 ZAKLJUČAK

Osnovni zadatak proizvođača farmaceutskih proizvoda je da na tržište plasira bezbedan, kvalitetan i efikasan proizvod što se može postići samo ako su jasno definisane sve standardne operativne procedure kao i ako su sprovedene sve neophodne kvalifikacije i validacije koje predstavljaju zahtev GMP inspektora. Validacija čišćenja je samo jedan od procesa validacije u proizvodnji farmaceutskih proizvoda i neizostavna je zbog toga što predstavlja dokaz da li su postupci čišćenja opreme u proizvodnji adekvatne i da li će se dobiti proizvod očekivanog kvaliteta odnosno proizvod koji odgovara specifikaciji.

U ovom doktorskom radu rađena je validacija procesa čišćenja koja je realizovana bez neusaglašenosti, primedbi i korektivnih mera i smatra se da je validacija čišćenja uspešno sprovedena i završena. Validacijom je jasno i nedvosmisleno dokazano da na jednoj proizvodnoj liniji za proizvodnju čvrstih farmaceutskih preparata može da se proizvodi više proizvoda i ako se na istoj liniji proizvode i probiotički preparati za koje se smatra da se moraju proizvoditi u odvojenom proizvodnom pogonu. Takođe u skladu sa ciljem istraživanja je dokazano da nije neophodan HVAC sistem (sistema grejanja, ventilacije i prečišćavanja vazduha) koji predstavlja ogromnu finansijsku investiciju za proizvođača.

U skladu sa opštom i posebnom hipotezom kao i u skladu sa pojedinačnim hipotezama dokazano je da proizvodna linija koja je multifunkcionalna na kojoj je proizveden sledeći proizvod, a nakon proizvodnje odabranog najgoreg slučaja nije kontaminirana sredstvima za pranje, mikroorganizmima i ostacima predhodno proizvedenog proizvoda koji je odabran kao najgori slučaj analizom rizika u kojoj je učestvovao multidisciplinarni tim.

Uspešno završenom validacijom procesa čišćenja nakon proizvodnje odabranog najgoreg slučaja (worst case), Bulardi[®] plus kapsula, potvrđeno je da su primenjene procedure čišćenja, sredstva za pranje, ispiranje i dezinfekciju, kao i vremena statusa prljavo i čisto odgovarajuće i za sve ostale proizvode koji se proizvode na liniji za izradu čvrstih preparata.

Kontinuirano praćenje efikasnosti validirane procedure čišćenja obavljaće se na svakih šest meseci, a nakon proizvodnje nakon proizvodnje odabranog najgoreg slučaja (worst case), Bulardi[®] probiotički kapsula. Uzorkovanje tokom kontinuiranog praćenja efikasnosti validiranih procedura čišćenja će se izvoditi u skladu sa Protokolom validacije čišćenja proizvodne linije za izradu čvrstih preparata, nakon 16h od procesa čišćenja i tom prilikom izvršiće se i mikrobiološka i fizičko- hemijska ispitivanja. Podaci koji će biti prikupljeni tokom redovnog, kontinuiranog praćenja efikasnosti procedura čišćenja, smatraće se delom rutinske revalidacije.

Revalidacija će se obaviti nakon godinu dana od završetka validacije procesa čišćenja, a u skladu sa protokolom revalidacije ili ukoliko postoji značajna izmena:

Kada se kroz analizu rizika proceni da izmene u proizvodnom procesu odabranog najgoreg slučaja imaju uticaja na:

- Validirani proces čišćenja,
- Izmena u postupku čišćenja,
- Promena frekvencije čišćenja (manje frekventna),
- Izmena sredstva za čišćenje,
- Izmena opreme.
- Kada se analizom rizika za novi proizvod proceni da su njegovi faktori rizika gori nego ranije procenjeni najgori slučaj,
- Kad se u tokom redovnog, kontinuiranog, praćenja efikasnosti validiranih procedura čišćenja uoči neusaglašenost sa definisanim kriterijumima prihvatljivosti.

Program validacije čišćenja treba da bude baziran na procedurama čišćenja, efikasnom programu obuke, validacionim protokolima, validiranim hemijskim i mikrobiološkim metodama, programu kontrole izmena, završnom izveštaju i na redovnoj kontroli da bi se obezbedila usaglašenost sa zahtevima regulative.

Svakom proizvođaču je potrebna strategija validacije čišćenja.

Procena svake situacije u zavisnosti od odlika proizvodnog programa.

Neophodan je naučni pristup u:

- Selekciji opreme,
- Određivanju / sagledavanju distribucije kontaminacije,
- Proceni značaja kontaminanta.

24.0. LITERATURA

- [1] E. EudraLex, (the Rules Governing Medicinal Products in the European Union), Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2008.
- [2] „ICH Quality Risk Management- Q9, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2005),“ [Na mreži].
- [3] „Ad hoc GMP inspection services: Concept Paper dealing with the need for updated GMP guidance concerning manufacturing facilities in the manufacture of certain medicinal products,“ [Na mreži]. Available: Doc.Ref.EMEA/152688/04. [Poslednji pristup February 2005].
- [4] ISPE: White Paper in Response to the EMEA’s Concept Paper: Dealing with the Need for Updated GMP Guidance Concerning Dedicated Manufacturing Facilities in the Manufacture of Certain Medicinal Products, 2007.
- [5] ISPE, Risk- Based Manufacture of Pharmaceutical Products (A Guide to Managing Risks Associated with Cross- Contamination), 2010.
- [6] „ICH Pharmaceutical Quality System- Q10, International Conference on Harmonization and Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,“ [Na mreži]. Available: www.ich.org.
- [7] EMEA, „Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities,“ 2006. [Na mreži]. Available: CPMP/SWP/5199; EMEA/CHMP/QWP/251344/2006.
- [8] ICH, „Pharmaceutical Development- Q8, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,“ [Na mreži]. Available: www.ich.org.
- [9] PIC/s: PI 006-2, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non Sterile Process Validation, Cleaning Validation, 2007: Odeljak 7.3.5.
- [10] Ramon Salazar Macian, Validacion, Tema 10 Validacion de metodos de limpieza, 2001: 374.
- [11] DR.Doris Borchert, GMP Manual, Chapter 8 Cleaning Validation, 2008.
- [12] Shashikant B Bagade, V Siva R.K.-Cleaning Validation: An important Aspects in Accessing Pharmaceutical Residues-Research Journal of Pharmaceutical, biological and Chemical Sciences
(April 2014, Page 1572-1579)
- [13] EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (November 2014)
- [14] Regulation EC 1272/2008 (December 2008)
- [15] 2003/94 EC Commission Directive (October 2003)
- [16] CLEAN Report Abela Pharm-Borer Chemie AG (July 2014)

- [17] Sandle- A practical Approach to the Selection of Cleanroom Disinfectants (<http://www.pharmafocusasia.com/articles/practical-approach>)
- [18] SRPS EN ISO 4833-2 2014 Mikrobiologija lanca hrane-Horizontalna metoda za određivanje broja mikroorganizama-deo 1:Brojanje kolonija na 30°C tehnikom nalivanja ploče
- [19] ISO 10523:2008 Water quality-Determination of pH
- [20] SRPS EN ISO 27888:2009 Kvalitet vode-Određivanje električne provodljivosti
- [21] SRPS EN ISO 9963-1:2007 Kvalitet vode-Određivanje alkaliteta-Deo 1.Određivanje ukupnog i kompozitnog alkaliteta
- [22] SRPS EN ISO 4833-2 2014 Mikrobiologija lanca hrane-Horizontalna metoda za određivanje broja mikroorganizama-deo 1:Brojanje kolonija na 30°C tehnikom nalivanja ploče
- [23] SRPS ISO 21528-2 2009 Mikrobiologija hrane i hrane za životinje-Horizontalna metoda za otkrivanje i određivanje broja Enterobacteriaceae-Deo 2. Metoda brojanja kolonija
- [24] European Pharmacopoeia 8.0th Edition (2013)
- [25] Vodič za primenu mikrobioloških kriterijuma za hranu-Republika Srbija, Ministarstvo poljoprivrede, trgovine, šumarstva i vodoprivrede, prvo izdanje, (jul 2011.)
- [25] Vodič za primenu mikrobioloških kriterijuma za hranu-Republika Srbija, Ministarstvo poljoprivrede, trgovine, šumarstva i vodoprivrede, prvo izdanje, (jul 2011.)
- [26] Zakon o bezbednosti hrane (Sl. glasnik Republike Srbije, broj 41/2009)
- [27] Test Methods and Method Validation, ORA Laboratory Policies, Food and Drug Administration, Filed Science and Laboratories, Volume I
- [28] Method Validation in Pharmaceutical Analysis, A Guide to Best Practice, Joachim Ermer, John H. McB. Miller, Wiley- VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim, 2005
- [29] Guidance for Industry: Analytical procedures and method validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, USA, 2000.
- [30] Eurachem Guide:The Fitness for Purpose of Analytical Methods, A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, B. Magnusson and U. Ornemark, (2nd ed. 2014)