

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARTINA KOTTA

**UPORABA ANALIZE TVEGANJA PRI OPTIMIZACIJI ČIŠČENJA
PROIZVODNE OPREME V NAMENSKEM FARMACEVTSKEM
OBRATU**

**RISK ASSESSMENT APPROACH TO OPTIMIZATION OF
CLEANING EQUIPMENT IN PENICILLIN DEDICATED
PRODUCTION PLANT**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2008

Diplomsko delo sem opravljala v Leku, članu skupine Sandoz, v proizvodnji penicilinskih izdelkov na Prevaljah. Za usmerjanje in pomoč v času diplomskega dela se zahvaljujem mentorju prof.dr.Stanetu Srčiču, mag. farm. Za neprecenljivo pomoč pri delu, strokovno podporo, zaupanje in konstruktivno iskanje rešitev se iskreno zahvaljujem somentorju mag.sci. Janezu Grošlju, mag.farm.spec. Hvala tudi vsem zaposlenim v Leku, ki so mi kakorkoli pomagali pri diplomskem delu. In nenazadnje, najlepša hvala domačim za potrpljenje in podporo v času študija in diplomskega dela.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Staneta Srčiča in somentorstvom mag.sci. Janeza Grošlja, mag.farm.spec.

Ljubljana, marec 2008

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Borut Štrukelj

Član diplomske komisije: doc. dr. Jožko Cesar

VSEBINA

1. POVZETEK.....	3
2. SEZNAM OKRAJŠAV.....	5
3. UVOD.....	6
3.1 PROIZVODNJA FARMACEVTSKIH IZDELKOV.....	6
3.2 NAMENSKA PROIZVODNJA PENICILINSKIH FARMACEVTSKIH IZDELKOV.....	6
3.2.1 ALERGOGENOST PENICILINSKIH ANTIBIOTIKOV.....	7
3.2.2 ODPORNOST BAKTERIJ NA BETA LAKTAMSKE ANTIBIOTIKE.....	7
3.2.3 PENICILINI.....	8
3.3 ČIŠČENJE PROIZVODNE OPREME.....	9
3.3.1 NAČINI ČIŠČENJA.....	10
3.3.2 METODE ČIŠČENJA.....	10
3.3.3 OCENA TVEGANJA ZA ČISTILNI POSTOPEK.....	10
3.3.4 ZAHTEVE REGULATORNIH ORGANOV GLEDE ČIŠČENJA NAMENSKE OPREME.....	12
3.4 OBVLADOVANJE TVEGANJ ZA KAKOVOST.....	14
3.4.1 ORODJA ZA OBVLADOVANJE TVEGANJ ZA KAKOVOST.....	16
3.4.2 UPORABNOST KONCEPTOV OBVLADOVANJA TVEGANJ ZA KAKOVOST.....	17
3.4.3 FMEA (failure mode and effect/critically analysis)- METODA ZA OCENO TVEGANJA.....	17
3.5 ČIŠČENJE PROIZVODNE OPREME V NAMENSKEM PENICILINSKEM FARMACEVTSKEM OBRATU.....	20
4. NAMEN DELA.....	22
5. MATERIALI IN METODE.....	23
5.1 MATERIALI.....	23
5.2 METODA.....	24
5.2.1 PRISTOP K ANALIZI TVEGANJA.....	24
5.2.2 ANALIZNA METODA.....	24
6. REZULTATI.....	27
6.1 ODLOČITVENO DREVO ZA IZBOR KRITERIJEV ZA OPTIMIZACIJO ČIŠČENJA PROIZVODNE OPREME.....	27
6.2 MAPIRANJE PROCESA.....	28
6.2.1 POSTOPEK IZDELAVE TABLET IN PRAŠKOV ZA PERORALNE SUSPENZIJE.....	28
6.2.2 PREDPISAN POSTOPEK UPORABE IN ČIŠČENJA VSEBNIKOV PRI IZDELAVI GRANULATA ZA TABLETE.....	29

6.2.3 OPTIMIZIRAN POSTOPEK UPORABE IN ČIŠČENJA VSEBNIKOV PRI IZDELAVI GRANULATA ZA TABLETE.....	30
6.3 ANALIZA MOŽNIH NAPAK ČISTILNEGA POSTOPKA IN NJIHOVIH POSLEDIC...	32
6.3.1 PREDPISAN POSTOPEK ČIŠČENJA.....	32
6.3.2 OPTIMIZIRAN POSTOPEK ČIŠČENJA.....	34
6.3.3 PRIMERJAVA PIR PREDPISANEGA IN OPTIMIZIRANEGA POSTOPKA.....	36
6.4 ANALIZA BRISOV.....	37
6.4.1 MEŠANICA SUROVIN ZA 1000mg TABLETE.....	39
6.4.2 ZMES PRAŠKOV ZA 600/42,9mg/5ml PERORALNO SUSPENZIJO.....	41
6.5 VPLIV ZAOSTANKA PREDHODNEGA IZDELKA NA NASLEDNJI IZDELEK.....	43
6.5.1 VPLIV ZAOSTANKA MEŠANICE (GRANULATA) 1000mg TABLET.....	43
6.5.2 VPLIV ZAOSTANKA ZMESI PRAŠKOV 600/42,9mg/5ml PERORALNE SUSPENZIJE.....	46
6.5.3 ZAOSTANEK PREDHODNEGA IZDELKA NA KRITIČNIH MESTIH.....	48
6.6 OCENA PRIHRANKA ZARADI OPTIMIZACIJE ČIŠČENJA.....	49
7. RAZPRAVA.....	52
8. SKLEP.....	63
9. LITERATURA.....	64

1. POVZETEK

Čiščenje proizvodne opreme je zelo regulirana in nadzorovana operacija v proizvodnem procesu farmacevtskih izdelkov, je del razvoja farmacevtskega izdelka ter se vključuje v sam sistem zagotavljanja kakovosti, varnosti in učinkovitosti farmacevtskih izdelkov.

Za proizvodnjo penicilinskih izdelkov se zahteva namenska oprema oziroma fizično ločen obrat od ostalih farmacevtskih izdelkov, saj izdelki s penicilinskimi antibiotiki spadajo v skupino izdelkov z visokim varnostnim tveganjem zaradi alergogenosti.

Interno predpisan postopek čiščenja zahteva čiščenje opreme po vsaki uporabi, vendar je iz vidika namenske opreme, enakih učinkovin v izdelkih, enake tehnologije izdelave in minimalne količine zaostanka, taka zahteva nepotrebna. Zato obstaja možnost modificiranega in optimiziranega načina čiščenja namenske opreme.

V okviru diplomske naloge smo potrdili optimiziran način čiščenja in uporabe namenske penicilinske proizvodne opreme, na primeru reprezentativne opreme – vsebnika s pristopom analize tveganja optimiziranega postopka čiščenja. Na osnovi rezultatov analize zaostanka izdelka v vsebniku, smo ovrednotili možnost manjšega obsega čiščenja vsebnikov med izdelki enake farmacevtske oblike, ki se izdelujejo z enako tehnologijo. Ugotovili smo, da je na osnovi zaostanka možna uporaba modificiranega in optimiziranega načina čiščenja, saj največji – teoretični zaostanek amoksicilina v vsebniku zanaša manj kot 0,01% mase celotne zmesi surovin za izdelek. Takšen zaostanek nima vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost naslednjega izdelka, ki se izdeluje na opremi z zaostankom.

Optimizacija čiščenja je pomembna z vidika zmanjševanja stroškov. Z optimiranim postopkom lahko zmanjšamo stroške, ki nastanejo zaradi porabe energije, prečiščene vode in vloženega dela.

Na osnovi analize tveganja smo potrdili uporabo optimiziranega postopka čiščenja vsebnikov med izdelavo izdelkov enake farmacevtske oblike, rezultati pa predstavljajo osnovo za nadaljevanje optimizacije čiščenja tudi na ostali namenski proizvodni opremi in med izdelki različnih farmacevtskih oblik.

ABSTRACT

Cleaning of equipment is a very regulated and controlled operation in manufacturing of pharmaceuticals. It is a part of product development and is incorporated into safety, efficacy and quality system.

Dedicated equipment or completely separated facility is required for penicillin production. Penicillin products belong to the high risk products for health safety, due to their allergic side effects.

Prescribed cleaning procedure requires cleaning of equipment after each use, but for dedicated equipment that kind of require is unnecessary due to the same active substance in products, the same manufacturing process and minimum amount of residue. Therefore the modification and optimization of cleaning process is possible.

In the framework of this degree project an optimized cleaning procedure and use of dedicated equipment was confirmed on the basis of representative equipment – container with risk assessment approach. An option of minor extent of cleaning was evaluated on the basis of amount of product residue in container. A minor cleaning was evaluated between the manufacturing of the same product and it was established, that a minor cleaning is feasible, because the highest amount of residue is less than 0,01% of the mixture of substances for the product. Considering amount of residue we conclude that there is no safety, health or quality risk, since the amount of residue is that low.

Optimization of cleaning process is important from economical point of view, we can reduce costs, that include costs for work, energy and purified water.

With risk assessment approach we confirmed the optimized cleaning process between manufacturing the same pharmaceutical products and the results represent the basis for further optimization of cleaning process of other manufacturing equipment and also between different pharmaceutical products, which contain the same active substance.

2. SEZNAM OKRAJŠAV

OKRAJŠAVA	POMEN OKRAJŠAVE
cGMP	Dobra proizvodna praksa (Current Good Manufacturing Practices)
D-Ala	D - alanin
DPP	Dobra proizvodna praksa
EMA	Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency)
FDA	Agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration)
FMEA	Analiza možnih napak in njihovih posledic (Failure Mode and Effect Analysis)
FMECA	Analiza možnih napak in kritičnosti napak (Failure Mode and Criticality Analysis)
FTA	Analiza drevesa napak (Failure Tree Analysis
HACCP	Analiza tveganja in obvladovanje kritičnih kontrolnih točk (Hazard Analysis and Critical Control Points)
HAZOP	Analiza kritičnih delov procesa (Hazard and Operability Analysis)
PHA	Predhodna analiza nevarnosti (Preliminary Hazard Analysis)
PIR	Prioritetni Indeks Rizika (tveganja)
PIC/S	Mednarodno farmacevtsko združenje držav in nadzornih agencij za zdravila (The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization)

3. UVOD

3.1 PROIZVODNJA FARMACEVTSKIH IZDELKOV

Farmacija je eno od zakonsko najbolj urejenih področij. Kljub temu, da so zdravila visoko zahtevni tehnološki izdelki in sodijo pod industrijsko zakonodajo, je regulativa v posameznih državah v pristojnosti vladnih institucij na področju zdravstva. Države uveljavljajo stroge predpise, da bi zagotovile kakovost, varnost in učinkovitost zdravil, saj bi v nasprotnem primeru zdravila predstavljala potencialno nevarnost za zdravje prebivalstva (1).

Regulatorne oblasti so v farmacevtski industriji v okviru registracij zdravil postavile zelo stroga pravila v razvoju, proizvodnji in kontroli zdravil. Stroga pravila nad farmacevtsko industrijo so sicer upravičena zaradi posebnega statusa, ki ga imajo zdravila, vendar pa lahko imajo tudi neželene učinke, predvsem v smislu počasnosti in togosti pri spremembah, višjih stroškov in s tem povezano slabšo produktivnostjo. Ta dejstva so v zadnjih letih opazile zdravstvene oblasti po svetu in sprožile pobude, ki nekoliko rahljajo ta stroga pravila.

Farmacevtska industrija se mora zato hitro odzvati na trenutne regulatorne in tržne razmere, hitre reakcije pa ji narekujejo dve skupini dejavnikov:

- ◆ spremembe, ki jih uvajajo regulatorne oblasti: (FDA, EMEA, WHO,...), ko z novimi pobudami v določenih pogledih zmanjšujejo primež reguliranosti, in ko omogočajo uvajanje novih tehnologij ter pristopov osnovanih na obvladovanju tveganj,
- ◆ vedno hujši konkurenčni pritiski, predvsem v generični industriji, terjajo strogo obvladovanje stroškov in neprestano izboljševanje produktivnosti.

3.2 NAMENSKA PROIZVODNJA PENICILINSKIH FARMACEVTSKIH IZDELKOV

Regulatorne oblasti za izdelavo penicilinskih izdelkov zahtevajo uporabo namenske opreme oziroma fizično ločeno namensko proizvodnjo.

Razlogi za izbor namenske opreme so odvisni od lastnosti učinkovine, oziroma lastnosti samega farmacevtskega izdelka ali opreme.

Namenska oprema naj se uporablja za :

- ◆ za izdelke, ki se težko čistijo,
- ◆ za opremo, ki se težko čisti in
- ◆ za izdelke z visokim varnostnim tveganjem, kjer ni možno doseči zahtev za čiščenje z validiranim čistilnim postopkom (npr. penicilinski izdelki).

Pri proizvodnji farmacevtskih izdelkov s penicilinskimi antibiotiki obstaja veliko tveganje za paciente zaradi nevarnosti navzkrižne kontaminacije z ostalimi farmacevtskimi izdelki. Penicilinski izdelki spadajo v skupino izdelkov z visokim varnostnim tveganjem zaradi visoke alergogenosti in zaradi pojavljanja odpornosti bakterij na β -laktamske antibiotike.

3.2.1 ALERGOGENOST PENICILINSKIH ANTIBIOTIKOV

Od vseh antibiotikov povzročajo penicilini najpogosteje alergične reakcije in so odgovorni za 50% alergij povzročenih z zdravili. Alergije kot neželene reakcije nastopijo v 0,7 do 4% zdravljenj. Najtežje alergične reakcije, ki se manifestirajo v obliki anafilaktičnega šoka, so redkejše in sicer od 0,004% do 0,04%. Ocenjujejo, da na svetu letno umre okoli 300 bolnikov zaradi posledic tega zapleta med zdravljenjem. Antigeno delovanje penicilinov pripisujejo penicilojski kislini, ki nastane ob odprtju β -laktamskega obroča. Ta reagira s proteini in tako spodbudi imunski sistem in razvoj alergične reakcije. Antigene lastnosti imajo tudi derivati penicilina, ki nastanejo v vodni raztopini, kot tudi sledovi proteinskih primesi, ki izhajajo iz postopkov biosinteze (2,3,4).

3.2.2 ODPORNOST BAKTERIJ NA BETA LAKTAMSKE ANTIBIOTIKE

Odpornost bakterij na beta laktamske antibiotike temelji na inaktivaciji z β -laktamazami, encimi, ki jih tvorijo različne bakterije, in ki izničijo učinek antibiotikov. Beta laktamaze so encimi, ki hidrolizirajo amidno vez v cikličnih amidih in tako povzročijo odprtje beta laktamskega obroča v molekuli beta laktamskega antibiotika. Z razcepom amidne vezi beta laktamski antibiotiki ne morejo več acilirati serinske hidroksilne skupine v glikopeptidni transpeptidazi in so zato terapevtsko neučinkoviti.

G^+ mikroorganizmi izločajo β -laktamazo v okolico, kjer razgradi β -laktame še preden pridejo v bližino celice mikroorganizma. G^- mikroorganizmi imajo encim vezan na zunanji del stene in deluje, ko pride β -laktam v neposredno bližino (2,5).

Odpornost bakterij zaradi beta laktamaz je pridobljena, pojavi se samo pri nekaterih sevih znotraj vrste ali rodu zaradi mutacije ali prenosa nove genetske informacije za sintezo encimov, ki inaktivirajo antibiotik. Potencialni vzroki za pridobljeno odpornost bakterij so: velika poraba antibiotikov, preveč širokospektralnih antibiotikov, nepravilni odmerki in seveda kontaminacija okolja z antibiotiki.

Zaradi odpornosti nekaterih sevov bakterij se v antibiotični terapiji velikokrat uporablja kombinacija beta laktamskih antibiotikov z inhibitorji β -laktamaz. Na ta način se ohrani prvotna aktivnost antibiotika in gre za sinergistično delovanje občutljivega antibiotika in inhibitorja beta laktamaz. Najbolj poznani inhibitorji so klavulanska kislina, sulbaktam in tazobaktam (2).

3.2.3 PENICILINI

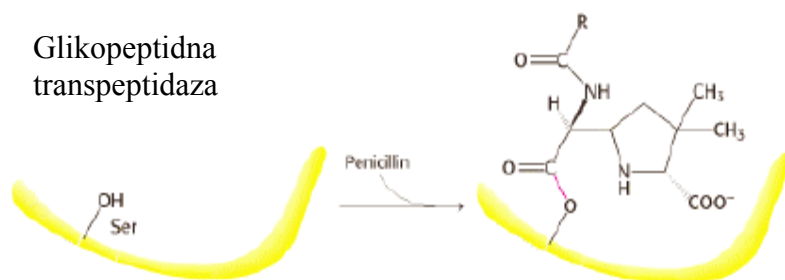
Penicilini spadajo v skupino β -laktamskih antibiotikov. Vsi penicilini so šibke organske kisline. Pri zdravljenju se najpogosteje uporabljajo v obliki alkalijskih soli.

Vsem je osnova štiričlenski β -laktamski obroč. Penicilini imajo v osnovi 6-amino-penicilansko kislino, ki nastane s spajanjem β -laktamskega in tiazolidinskega obroča.

Nosilec antibakterijske aktivnosti je β -laktamski obroč. Spekter njihove aktivnosti zajema tako gram-pozitivne kot gram-negativne mikroorganizme.

Mehanizem delovanja

Penicilini delujejo selektivno toksično in sicer delujejo na sestavino mikroorganizma, ki je sesalci nimamo. Penicilini blokirajo sintezo celične stene. Bakterijska celična stena je sestavljena iz peptidoglikana, ki je sestavljen iz polisaharidnih verig, ki so prečno povezane s kratkimi peptidi. Pri tvorbi stene se razcepi peptidna vez med D-Ala-D-Ala, končni alanin nadomesti glicin iz pentaglicina. Reakcijo katalizira encim glikopeptidna transpeptidaza. Mehanizem delovanja penicilinov temelji na ireverzibilni inhibiciji glikopeptidne transpeptidaze. Molekula beta laktama se veže na aktivno mesto encima, ker posnema dipeptidni konec D-Ala-D-Ala, pri tem se tvori kovalentna vez med antibiotikom in encimom. Encim glikopeptidna transpeptidaza je tako ireverzibilno inhibiran. Peptidoglikanske verige novo sintetiziranih celičnih sten se ne morejo več ustrezno premrežiti. To zmanjša mehansko stabilnost celičnih sten, poveča se prepustnost in s tem posledično zmanjša zaviranje avtolitičnih encimov. Tako povečana osmotska nestabilnost vodi v celično smrt z bakteriolizo. Penicilini delujejo baktericidno na bakterije, ki so v fazi razmnoževanja, na bakterije v stanju mirovanja pa penicilini nimajo vpliva (2).



Slika1: Vezava penicilina na encim glikopeptidno transpeptidazo

3.3 ČIŠČENJE PROIZVODNE OPREME

Leta 1978 je FDA objavila načela dobre proizvodne prakse: FDA, Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals, Title 21, Part 211 (7), pred tem se je čiščenje proizvodne opreme obravnavalo kot nepomembna operacija, ki se je izvajala konec dneva, zanjo pa so bili zadolženi novi delavci z najmanj izkušnjami. Postopki čiščenja so bili zelo slabo opisani, nejasni in delavci so si jih lahko različno razlagali. Ponavadi je bil postopek čiščenja opisan le z enim stavkom: »očisti z milnico«. Če se je izkazalo, da opreme niso zadostno očistili, se je pač ponovno očistila pred uporabo, brez analize čistilnega postopka, saj določanje doslednosti čistilnega postopka ni bila takratna praksa. Zaradi teh razlogov je bilo veliko primerov navzkrižne kontaminacije izdelkov, ki so se izdelovali na večnamenski opremi. Regulatorne oblasti so nato pospešeno začele izdajati smernice in priporočila za čiščenje proizvodne opreme, od proizvajalcev pa se je zahtevalo, da jih dosledno upoštevajo in validirajo čistilne postopke. Čiščenje proizvodne opreme je postalo zelo regulirano in nadzorovano, postalo je del razvoja farmacevtskega izdelka ter se vključilo v sam sistem zagotavljanja kakovosti, varnosti in učinkovitosti farmacevtskih izdelkov (8).

Čiščenje je proces odstranjevanja kemičnih in mikrobioloških kontaminantov s površine proizvodne opreme, in to tako, da pri nadaljnji uporabi opreme izključimo možnost kontaminacije naslednjega izdelka (9).

Dobra proizvodna praksa zahteva, da mora oprema biti vedno čista do te mere, da se zagotovi kakovost, varnost in učinkovitost naslednjega izdelka/serije (10).

3.3.1 NAČINI ČIŠČENJA OPREME

- A) Ročno čiščenje: postopek čiščenja, ki ga v skladu s predpisanim postopkom izvaja, regulira in kontrolira za čiščenje usposobljeni delavec.
- B) Polavtomatizirano čiščenje: postopek čiščenja s sistemi, ki imajo elemente popolno avtomatiziranih sistemov čiščenja, vendar pa zahtevajo dodatne posege izvajalcev izobraženih za čiščenje.
- C) Popolno avtomatizirano čiščenje: postopek čiščenja s sistemi, ki od izvajalca zahtevajo le pripravo opreme za čiščenje ter zagon predpisanega čistilnega programa.

3.3.2 METODE ČIŠČENJA OPREME

Odvisno od vrste kontaminacije, fizikalno-kemijskih lastnosti izdelka ter karakteristik opreme, izberemo različne metode čiščenja (ponavadi izberemo kombinacijo):

- A) mehansko čiščenje,
- B) kemično čiščenje in
- C) termično čiščenje.

Čiščenje opreme se izvaja v skladu s skrbno oblikovanimi, pripravljenimi, odobrenimi, evidentiranimi in distribuiranimi delovnimi navodili. Izvajalci, ki opravljajo ročno, polavtomatsko ali avtomatsko čiščenje, morajo biti za ta namen izobraženi.

3.3.3 OCENA TVEGANJA ZA ČISTILNI POSTOPEK

Za določitev obsega čiščenja je nujna ocena tveganja čistilnega postopka (risk assessment). Kriteriji, ki jih moramo upoštevati pri oceni tveganja so naslednji:

- ◆ topnost / netopnost učinkovin, pomožnih snovi in izdelka,
- ◆ odmerek učinkovine / toksičnost,
- ◆ stična / nestična površina,
- ◆ enonamenska oprema / večnamenska oprema,

- ◆ kritična / nekritična površina,
- ◆ adsorbcija na površino opreme,
- ◆ sterilna / nesterilna farmacevtska oblika,
- ◆ enoserijska / večserijska proizvodnja,
- ◆ kampanjska proizvodnja,
- ◆ oprema je posamezna enota / kompleksna linija,
- ◆ primarna / sekundarna vloga opreme,
- ◆ trda / tekoča / poltrdna farmacevtska oblika,
- ◆ nizko / visoko tveganje izdelka,
- ◆ seriji izdelka z manjšim odmerkom sledi serija enakega izdelka z večjim odmerkom in obratno,
- ◆ velikost serij in menjava izdelkov,
- ◆ čas in pogoji stanja opreme, ki ni v uporabi,
- ◆ intervali čiščenja in
- ◆ varnostno tveganje za pacienta.

Čiščenje v farmacevtski industriji je lahko zelo zamuden proces in lahko vpliva tako na nižjo produktivnost ter povečuje stroške proizvodnje. Vendar pa mora biti natančno opredeljen in izvajan, da se preprečijo vsa tveganja, tako glede samega procesa proizvodnje kot končnih uporabnikov- pacientov.

Eden glavnih temeljev DPP v farmacevtski proizvodnji je ta, da se uporablja čista oprema. Leta 1963 je FDA izdala priporočila glede čiščenja opreme za farmacevtsko proizvodnjo, v katerih navaja, da mora biti oprema čista in redno vzdrževana. V osnovi se te smernice do danes niso spremenile, zaradi potrebe po sistematičnem pristopu k procesu čiščenja pa se je začela uveljavljati validacija čiščenja. Validacija čiščenja je dokumentiran proces, ki zagotavlja, da je izbran in potrjen postopek čiščenja ustrezen in da zagotavlja čisto opremo, primerno za proizvodnjo farmacevtskih izdelkov. Z validiranim procesom čiščenja preprečimo kemično navzkrižno kontaminacijo in zagotovimo predpisano stopnjo mikrobiološke čistote opreme.

Leta 1993 je FDA prvič opredelila sistematičen pristop dokazovanja učinkovitosti čiščenja- validacijo čiščenja, ki ga je objavila v »Guide to inspection: Validation of

cleaning processes« (11). Za tem se je validacija čiščenja pojavila v številnih smernicah in priporočilih ter se izkazala za eno izmed zelo pomembnih validacij.

3.3.4 ZAHTEVE IN PRIČAKOVANJA REGULATORNIH ORGANOV GLEDE ČIŠČENJA NAMENSKE OPREME

Za alergene in toksične farmacevtske izdelke, ki učinkujejo v zelo nizkih koncentracijah, mora biti čiščenje opreme in vzorčenje po čiščenju zelo natančno. Za analizo določanja zaostankov moramo izbrati trenutno najboljšo in občutljivo analitsko metodo, da preprečimo kontaminacijo ostalih farmacevtskih izdelkov. To seveda velja, če se takšni izdelki izdelujejo na večnamenski opremi. Zato je za proizvajalce lažje, da za izdelavo zelo toksičnih in alergeničnih izdelkov opremo oziroma proizvodnjo namenijo samo njim. Govorimo o namenski opremi za določene farmacevtske proizvode.

Za proizvodnjo penicilinov oz. vseh beta laktamskih antibiotikov regulatorni organi zahtevajo uporabo namenske opreme ali fizično ločeno namensko proizvodnjo (če popolna dekontaminacija ni možna), saj je tveganje za paciente, če se penicilini pojavijo v drugih farmacevtskih pripravkih, zaradi njihove visoke alergogenosti, zelo veliko.

Čiščenje namenske opreme mora biti prav tako natančno in učinkovito, kot se zahteva za večnamensko proizvodnjo, obseg validacije čiščenja in kriteriji sprejemljivih zaostankov pa so za namensko opremo manj strogi kot za večnamensko, saj se izdelujejo izdelki z enako učinkovino. Tako za potrditev čistote namenske opreme zadostuje kriterij vizualno čisto, za večnamensko opremo pa ta kriterij predstavlja le najbolj osnovno zahtevo (9).

Do leta 1992 se je v splošnem uporabljalo zelo veliko pristopov določanja neizogibnih količin zaostankov (% minimalnega/maksimalnega terapevtskega odmerka; manj kot najmanjši terapevtski odmerek; 10 ppm; meja detekcije; brez kriterija...). Po izidu članka "Determining cleaning validation acceptance limits for Pharmaceutical Manufacturing Operation"(12) leta 1993, ki opisuje uporabo kriterijev za določanje neizogibnih zaostankov, pa se splošno uporabljajo predvsem naslednji kriteriji:

- % terapevtskega odmerka v naslednjem izdelku,
- ne več kot 10ppm v naslednjem izdelku in
- ni vidnih zaostankov.

Kriterij vizualno čisto pomeni, da na proizvodni opremi ni vidnih zaostankov predhodnega izdelka. Študije so pokazale, da je mogoče zaostanke izdelka na opremi opaziti v koncentracijah od 1.0 – 4,0µg/cm² (12). Za veliko sestavin farmacevtskih izdelkov, ki jih kategorizirajo kot netoksične, je to primeren kriterij čistosti opreme in lahko strategijo vizualnega kriterija uporabimo tudi pri določanju mej zaostankov na namenski opremi.

1) Ameriška zakonodaja: FDA

◆ Smernica za validacijo čiščenja (Guide to inspection of validation of cleaning processes) (11)

To so bile prve smernice, ki so opredelile validacijo čiščenja proizvodne opreme za izdelavo farmacevtskih izdelkov.

V teh smernicah FDA glede čiščenja navaja, da pri čiščenju med serijami istega izdelka zadostuje kriterij vizualno čista oprema in validacija čiščenja opreme ni potrebna.

Smernice tudi ne določajo kriterijev, specifikacij in metod za potrditev ustreznosti čistilnega procesa, ampak navajajo, da morajo biti kriteriji za določevanje količine ostankov predhodnega izdelka logično osnovani na poznavanju vstopajočih materialov praktični, dosegljivi, dokazljivi in znanstveno podprti.

◆ Opombe k dobri proizvodni praksi (Human drug cGMP notes) (13)

Opombe k dobri proizvodni praksi za humana zdravila je FDA izdajala od leta 1993 do 2003, da bi odgovorila na pogosta vprašanja iz farmacevtske industrije. V teh dokumentih so zbrana vprašanja in odgovori, ki se nanašajo na DPP, med drugim tudi glede validacije čiščenja. V tem dokumentu (izdaja 1998) jasno odgovarjajo, da naj bi bila penicilinska proizvodnja fizično ločena od proizvodnje nepenicilinskih izdelkov zaradi visokega tveganja za paciente.

2) Evropska zakonodaja

◆ Dodatek 15 k dobri proizvodni praksi Evropske komisije (14):

Ta dodatek ima posebno poglavje glede validacije čiščenja, v katerem Evropska komisija jasno definira pričakovanja glede validacije čiščenja in se opira na priporočila PIC/S. Vendar pa glede validacije čiščenja med serijami istega izdelka ne omenja posebnih zahtev, zahteva pa uporabo ocene rizika za validacijo čiščenja in validacijo čiščenja površin opreme, ki pridejo v stik z izdelkom.

3) PIC/S (15): čiščenje opreme po vsaki seriji istega izdelka ni potrebno, določiti pa je potrebno frekvence in postopek čiščenja.

4) WHO (16): validacija čiščenja ni potrebna za nekritična čiščenja- čiščenja med serijami istega izdelka. Validacija čiščenja je najbolj pomembna za nenamensko proizvodnjo.

5) Interne zahteve (17): nujna je uporaba ocene rizika za določitev obsega validacije čiščenja, določajo tudi kateri kriteriji morajo biti upoštevani v oceni rizika. Pri validaciji namenske opreme se lahko validacija čiščenja reducira na odstranitev detergentov in mikrobiološko kontaminacijo. Oprema mora zadostiti kriteriju vizualno čisto in na osnovi analize rizika je potrebno določiti intervale čiščenja, da se prepreči nabiranje zaostankov izdelka ali njegovih razpadnih produktov.

Evropska zakonodaja, kot tudi FDA, v svojih regulatornih zahtevah glede čiščenja proizvodne opreme v farmacevtski industriji priporočata, da se uporablja ocena tveganja, ki ga ima čistilni postopek na sam proces proizvodnje ter na kakovost, varnost in učinkovitost zdravil (18).

3.4 OBVLADOVANJE TVEGANJ ZA KAKOVOST

Proces obvladovanja tveganj pri zagotavljanju kakovosti je definiran kot »sistematična uporaba politik, postopkov in praks poslovanja z namenom analiziranja, vrednotenja in kontroliranja tveganj za kakovost«. Je sistematičen proces za ocenjevanje, kontroliranje, poročanje in pregledovanje tveganj za kakovost farmacevtskih izdelkov in učinkovin čez celotno življenjsko krivuljo (18,19,20).

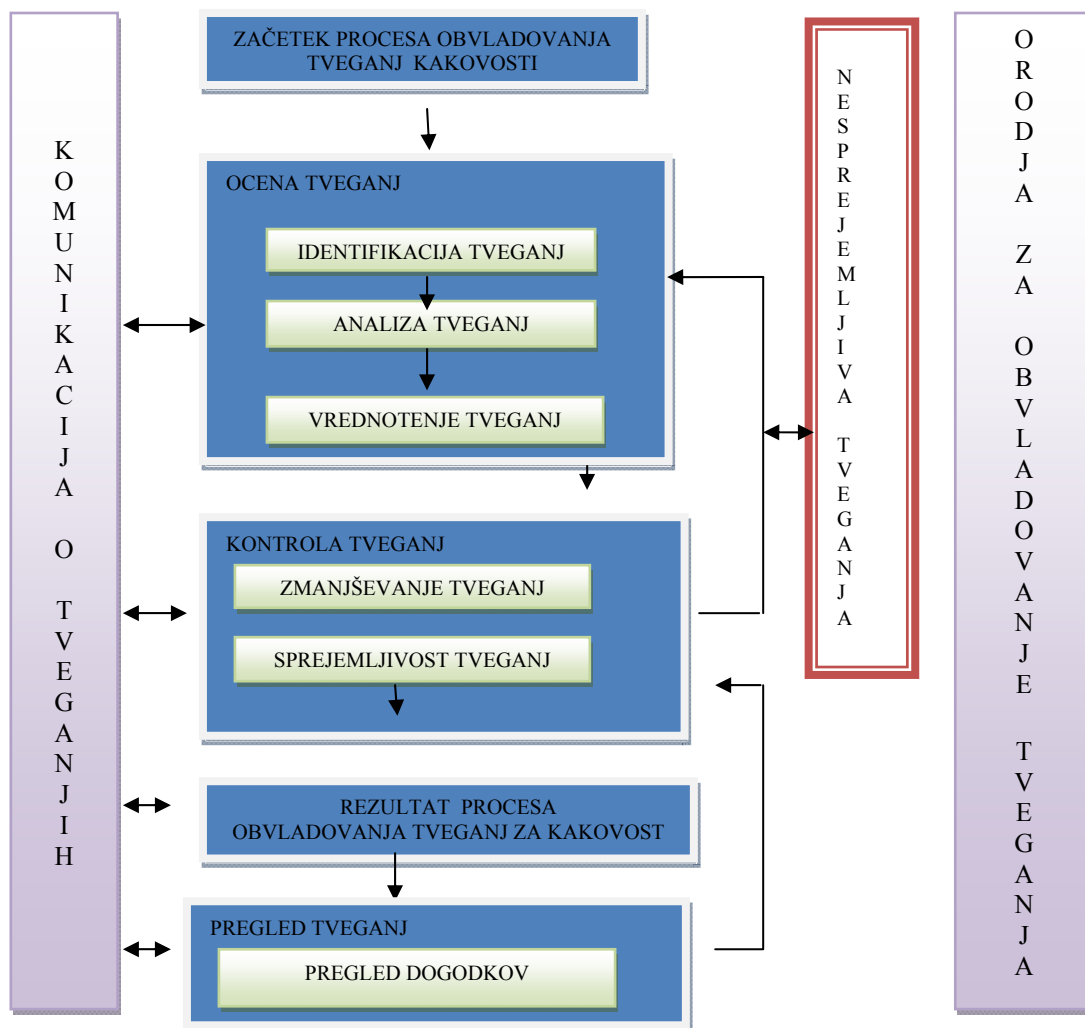
Koncepti obvladovanja tveganj za kakovost se uspešno uporabljajo na mnogih področjih od poslovnega sveta do javnega sektorja. V zadnjem času pa postaja očitno, da je tudi v farmacevtski industriji obvladovanje tveganj za kakovost pomemben del učinkovitega sistema kakovosti. Ključnega pomena je, da z obvladovanjem tveganj za kakovost dvigujejo zavezo za zagotavljanje varnosti pacientov.

Za sistem obvladovanja tveganj za kakovost veljajo tri splošna načela:

1. vrednotenje tveganj za kakovost je osnovano na znanosti in strokovnih podlagah in se vselej končno povezuje z zagotavljanjem varnosti pacientov,
2. nivo vloženega dela, formalizma in dokumentacije pri obvladovanju tveganj za kakovost naj bo sorazmeren nivoju ocenjenih tveganj,
3. uporaba konceptov obvladovanja tveganj za kakovost v nobenem primeru ne more obiti obveznosti po skladnosti internih procesov z regulatornimi zahtevami. Vendar učinkovita uporaba konceptov obvladovanja tveganj omogoča kvalitetnejše in bolj informirane odločitve v družbi in zagotavlja večjo stopnjo gotovosti tudi s strani regulatornih organov glede tega, kako družba ravna s potencialnimi tveganji. Uporaba teh konceptov tudi omogoča smotrnejšo porazdelitev sredstev tako s strani farmacevtske industrije kot s strani regulatornih organov.

V splošnem so ključni sestavni deli celovitega sistema obvladovanja tveganj naslednji:

1. začetek procesa: definiranje in mapiranje problema, vhodni podatki, viri, itd.,
2. ocena tveganj za kakovost: identificiranje nevarnosti, napak oz. odpovedi ter analiza in vrednotenje z njimi povezanih tveganj; rezultat je bodisi kvalitativna bodisi kvantitativna ocena tveganj, uporabimo enega od predlaganih orodij za ocenjevanje tveganj za kakovost,
3. kontrola tveganj: vključuje odločanje o tem, kako zmanjšati evidentirana in ocenjena tveganja in ali jih sprejeti. Nivo vložka v kontroliranje oz. zmanjševanje tveganj mora biti sorazmeren velikosti tveganj. Uporabimo lahko različne metode, npr. »cost-benefit« analiza,
4. komunikacija o tveganjih: navezuje se na informacije o tveganjih in obvladovanju tveganj med vsemi ključnimi deležniki, torej med regulatornimi organi, industrijo, pacienti ter znotraj posameznih skupin deležnikov (npr. znotraj družbe),
5. pregled tveganj: obvladovanje tveganj je stalen del sistema zagotavljanja kakovosti. Tudi po zaključenem ciklu določenega procesa mora biti obvladovanje tveganj zagotovljeno, da se redno izvajajo pregledi izvornih odločitev o tveganjih za kakovost.



Slika 2: Model procesa obvladovanja tveganj za kakovost

3.4.1 ORODJA ZA OBVLADOVANJE TVEGANJ ZA KAKOVOST

Za obvladovanje tveganj obstaja veliko različnih orodij. Katerega izberemo, je odvisno od procesa in velikosti tveganj procesa, ki ga preučujemo (21).

1. Osnovna orodja za obvladovanje tveganj:

- ◆ diagrami poteka (flowcharts),
- ◆ kontrolni sezname- vprašalniki,
- ◆ mapiranje procesov,
- ◆ diagrami vzrok – posledica (diagram ribja kost).

2. FMEA / FMECA (analiza možnih napak in njihovih posledic).
3. FTA metoda (drevo napak).
4. Sistem HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points).
5. Druga orodja za ocenjevanje tveganj kakovosti:
 - HAZOP (Hazard and Operability Analysis),
 - PHA (Preliminary Hazard Analysis),
 - filtriranje in urejanje tveganj.

3.4.2 UPORABNOST KONCEPTOV OBVLADOVANJA TVEGANJ ZA KAKOVOST

Obvladovanje tveganj za kakovost se v farmacevtski industriji učinkovito vključuje v celovit sistem kakovosti, v regulatorne aktivnosti, razvojne aktivnosti, v aktivnosti pri novih obratih, opremi in pomožnih sistemih, v materialno poslovanje, v proizvodne aktivnosti (validacije procesov, analitskih metod, čiščenja...), v laboratorijske aktivnosti in aktivnosti pri pakiranju in označevanju.

3.4.3 FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) metoda za oceno tveganj za kakovost)

FMEA metoda za oceno tveganj za kakovost je sistematičen postopek za ugotavljanje vseh mogočih potencialnih napak oz. vzrokov odpovedi na različnih sistemih in procesih z namenom, da se minimizirajo možne napake ali da se minimizirajo tveganja, ki so z napakami povezana.

Cilji uporabe orodja FMEA so naslednji:

- ocena posledic ugotovljenih napak na sistemih/procesih,
- določitev kritičnosti ugotovljenih napak,
- razvrstitev ugotovljenih napak po prioriteti glede na možnost odkrivanja napak, pogostost napake in kritičnost posledic ugotovljenih napak,
- ocena potrebnih korektivnih oz. preventivnih ukrepov.

To orodje lahko uporabimo na vseh procesih, sistemih, napravah, linijah, izdelkih, ipd., kjer obstajajo riziki, da ti procesi, sistemi..., ne bodo ustrezali zahtevanim ciljem v

sistemu kakovosti (primeri: analiza računalniških sistemov, GMP sistemov, razreševanje vzrokov reklamacij, določevanje kritičnih procesnih parametrov pri tehnoloških postopkih, idr.).

POSTOPEK DELA

1. Priprave na izvedbo ocene rizika po metodi FMEA

Pred izvedbo analize je ključnega pomena, da se izvedejo pripravljalne aktivnosti, ki pripomorejo k uspešnemu poteku analize:

- priprava vhodne dokumentacije,
- priprava obrazcev za izvedbo analize FMEA,
- natančen popis stanja in delovanja sistema oz. procesa, ki ga želimo analizirati.

2. Priprava meril za ocenjevanje

Merila za ocenjevanje verjetnosti pojavitve (V), kritičnosti (K) in verjetnosti odkritja (detekcije D) se oblikujejo za vsako FMEA analizo posebej. Pri vsaki analizi je potrebno določiti tudi prag za nujno izvedbo korektivnih ukrepov, ki se morajo izvesti, kadar je za določeno napako ugotovljen visok indeks kritičnosti in kadar je prioritetni indeks tveganja- PIR visok.

Dva izmed možnih setov meril za ocenjevanje:

A) Številčni interval od 1 do 10

- Maksimalni PIR = 1000
- Minimalni PIR = 1
- Prag korektivnih ukrepov za nekritične napake = 10
- Prag korektivnih ukrepov za kritične napake = 100

B) Številčni interval od 1 do 5

- Maksimalni PIR = 125
- Minimalni PIR = 1
- Prag korektivnih ukrepov za nekritične napake = 5
- Prag korektivnih ukrepov za kritične napake = 15

3. Izvedba FMEA analize

3.1. Popis možnih napak po posameznih sklopih vključno z vzroki in posledicami posamezne napake.

3.2. Ocena verjetnosti pojavitve napake

- ◆ Pri oceni verjetnosti pojavitve napake določimo številčno vrednost po izbranem setu meril, ki kaže na verjetnost, da bo določen vzrok imel za posledico vrednoteno napako. Indeks V se v glavnem nanaša na vzroke, kar pomeni, da ga lahko zmanjšamo z reduciranjem oz. kontroliranjem vzrokov za napake.

3.3 Ocena kritičnosti napake

- ◆ Kritičnost napake (K) je določitev indeksa resnosti posledice evidentirane napake. Nanaša se izključno na posledico napake na odjemalca, bodisi notranjega (druge službe v proizvodnji), bodisi zunanjega (pacienti, kupci, regulatorne oblasti). Zmanjšanje kritičnosti je možno le s spremembo osnovnih značilnosti obravnavanega sistema ali procesa.

3.4 Ocena verjetnosti odkritja

- ◆ Verjetnost odkritja (D) je ocena zmožnosti obstoječih kontrolnih ukrepov, da bodo zaznali (odkrili) vzrok možne napake. Da bi izboljšali indeks D (nižja številka) je potrebno izboljšati kontrolne mehanizme.

4. Izračun prioritete indeksa rizika PIR oz. faktorja tveganja

Prioritetni indeks PIR je produkt indeksa verjetnosti napake (V), indeksa kritičnosti (K) in indeksa verjetnosti odkritja (D): $PIR = V \times K \times D$

Indeks PIR omogoča definiranje pomembnosti vsakega vzroka napake, razvrstitev vzrokov oz. napak glede na prioriteto ukrepanja, kar omogoči učinkovito porazdelitev sredstev za čim boljše obvladovanje največjih tveganj. Po izračunu PIR se končni nivo tveganja lahko primerja glede na smernice sprejemljivosti tveganj in s pomočjo enotne skale meril dosežemo primerljivost napak in njihovih vzrokov.

5. Korektivni ukrepi

FMEA se zaključuje z definiranjem primernih korektivnih ukrepov, ki jih predlagamo glede na razvrstitev napak po prioritetenem indeksu tveganja PIR. Korektivne ukrepe izvedemo za PIR, ki so večji od dogovorjenega praga, ali če so indeksi kritičnosti posebej visoki.

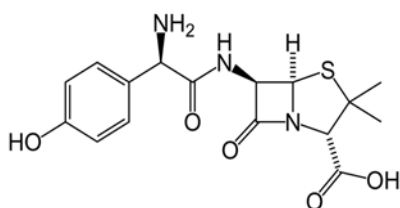
3.5 ČIŠČENJE PROIZVODNE OPREME V NAMENSKEM PENICILINSKEM FARMACEVTSKEM OBRATU

V namenskem penicilinskem farmacevtskem obratu, ki je predmet obravnave, se izdelujejo farmacevtski izdelki, ki vsebujejo učinkovini: penicilinski antibiotik amoksicilin in inhibitor beta laktamaz, t.j. klavulansko kislino v obliki kalijevega klavulanata.

AMOKSICILIN

Je širokospektralni penicilinski antibiotik, ki inhibira nastajanje celične stene bakterij.

Amokiscilin razgrajuje beta laktamaza- penicilaza, zato mu dodajajo klavulansko kislino, ki ga ščiti pred razgradnjo.

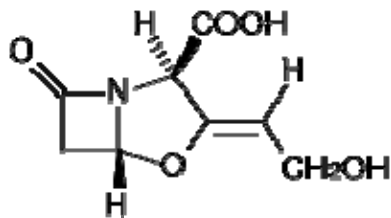


Slika 3: Amoksicilin: 6-[2-amino-2-(p-hidroksifenil)acetamido]β,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-aza-biciklo-[3.2.0]heptan-2-karboksilna kislina

KLAVULANSKA KISLINA

Klavulanska kislina je strukturni analog penicilinske kisline z oksapenamsko strukturo.

Je ireverzibilni inhibitor beta laktamaz in tako ščiti beta laktamske antibiotike pred razpadom. Kalijev klavulanat učinkuje šibko protibakterijsko in ne vpliva na mehanizem delovanja amoksicilina (2,3,5,6).



Slika 4: Klavulanska kislina: (2R,5R)-3-[(Z)-2-hidroksietiliden]-7-okso-4-oksa-1-azabicyklo[3.2.0]heptan-2-karboksilna kislina

Čiščenje opreme – vsebnikov v namenski proizvodnji penicilinskih izdelkov, ki je predmet naše obravnave, upošteva naslednje dejavnike:

- ◆ proizvodnja je enonamenska,
- ◆ za čiščenje se uporablja le voda, brez detergentov,
- ◆ tehnologija izdelave je za izdelke v osnovi enaka, gre za t.i. suho tehnologijo priprave izdelkov, ki poteka pod standardnimi pogoji, ki so: temperatura okolja 25°C in relativna vlaga 30%,
- ◆ čiščenje se izvaja na opremi, ki je enostavna za čiščenje (stične površine so nerjavne).

Za določitev neizogibnih zaostankov po čiščenju opreme so bili upoštevani kriteriji, in sicer:

- ◆ kriterij minimalnega dnevnega terapevtskega odmerka,
- ◆ kriterij 10 ppm,
- ◆ kriterij 100 µg/25 cm².

Sprejemljivo količino zaostankov po čiščenju opreme po predpisanem postopku čiščenja predstavlja najmanjša količina ostanka, ki je bila dobljena z enim od treh zgornjih kriterijev, npr. s kriterijem 100µg/25 cm².

Ti kriteriji so bili prvotno postavljeni za čiščenje večnamenske proizvodne opreme. V namenskem penicilinskem obratu pa je oprema enonamenska in iz tega razloga je kriterij 100µg/25 cm² za čiščenje pri prehodih med posameznimi serijami izdelka enake farmacevtske oblike nepotreben. Zato obstaja možnost manjšega obsega čiščenja opreme pri prehodu med izdelki, ki vsebujejo enake učinkovine in se izdelujejo na namenski opremi. Manjši obseg čiščenja prispeva k nižjim stroškom in hitrejši proizvodnji.

4. NAMEN DELA

1. Potrditi optimiziran način čiščenja namenske penicilinske proizvodne opreme-vsebnikov s pristopom analize tveganja.
2. Ovrednotiti možnost manjšega obsega čiščenja med izdelki iste farmacevtske oblike, ki se izdelujejo z isto tehnologijo.
3. Oceniti prihranek zaradi optimizacije načina čiščenja proizvodne opreme
4. Oceniti možnost manjšega obsega čiščenja med izdelki različne farmacevtske oblike, ki se izdelujejo z isto tehnologijo.

5.MATERIALI IN METODE

5.1 MATERIALI

OPREMA:

- ◆ vsebnik iz nerjavečega jekla razreda AISI 316L

SUROVINE:

- ◆ Mešanica surovin za 1000mg tablete:

- amoksicilin trihidrat (Ph.Eur.)
- klavulanska kislina (Ph.Eur. PN 100%)
- pomožne snovi: Avicel PH sušen, Aerosil 200, Polyplasdon XL sušen, Ac-di Sol sušen, Magnezijev stearat

- ◆ Zmes za 457mg peroralno suspenzijo:

- amoksicilin trihidrat (Ph.Eur.)
- kalijev klavulanat (Ph.Eur. PN 100%)
- pomožne snovi: Citronska kislina, brezvodna, mleta; Natrijev citrat, brezvoden, sušen, mlet; Avicel RC 591 FMC, sušen; Gumi ksantan; Aerosil 200; Syloid AL-1; Natrijev saharinat, sušen; Manitol; Arome

MATERIAL ZA VZORČENJE IN ANALIZO

- brisi za vzorčenje iz filter papirja (beli papir, S&S, ashless; velikost 4x4,5; širina 1cm)
- prečiščena voda (Ph.Eur.)
- testni mikroorganizem: Bacillus subtilis ATCC 6633
- gojišče za mikroorganizem: USP medium 1
- K-fosfatni pufer pH 6,0, 1% (USP: Buffer No.1)
- delovni standard: amoksicilin trihidrat (Ph.Eur.)

5.2 METODA

5.2.1 PRISTOP K ANALIZI TVEGANJA

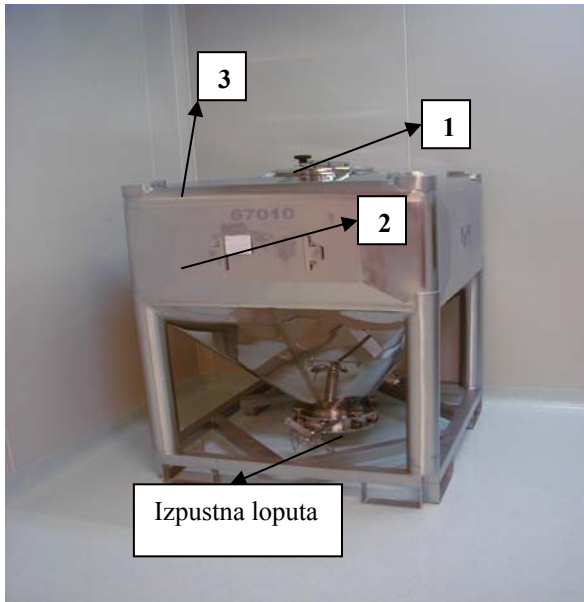
- a) Odločitveno drevo,
- b) mapiranje procesa,
- c) FMEA (Failure Mode and Effects Analysis): analiza možnih napak in njihovih posledic
 - natančno smo popisali postopek uporabe in čiščenja proizvodne opreme-vsebnika,
 - z metodo FMEA smo identificirali napake, njihove vzroke in posledice napak, ki bi se lahko zgodile pri obstoječem postopku čiščenja ter pri optimiziranem postopku čiščenja zaradi zaostanka izdelka na opremi,
 - pripravili smo merila za ocenjevanje v številčnem intervalu od 1 do 5,
 - ocenili smo verjetnost pojavitve napake, njeno kritičnost ter verjetnost odkritja napake,
 - izračunali smo prioritetni indeks tveganja PIR za obstoječ postopek in za optimiran postopek čiščenja,
 - opredelili smo korektivne ukrepe za optimiran postopek uporabe in čiščenja vsebnikov.

5.2.2 ANALIZNA METODA

Za določitev zaostanka izdelka v vsebniku po uporabi in pred čiščenjem smo uporabili mikrobiološko metodo določanja aktivnosti antibiotikov z metodo difuzije v agarju.

a) Vzorčenje stičnih površin vsebnika:

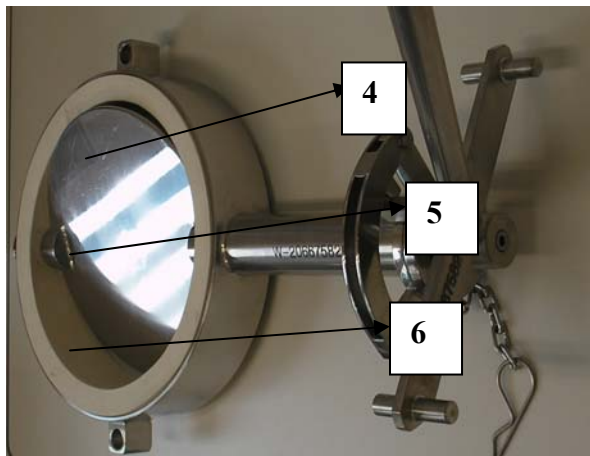
Vzorčenje smo izvedli po prvi uporabi, po drugi uporabi in po tretji uporabi vsebnika pri izdelavi tablet, pri izdelavi suspenzij pa smo vzorčili vsebnik po prvi in po drugi uporabi. Po vsaki uporabi smo vzorčili štiri vsebnike. Bris smo omočili z prečiščeno vodo in prebrisali 25 cm² stične površine vsebnika na točno določenih odvzemnih mestih (sliki 5,6 str. 25).



Slika 5: Vsebnik z izpusno loputo

ODVZEMNA MESTA:

1. notranja površina zgornjega pokrova
2. notranje površine: stene
3. notranja stran stropa
4. površina izpusne lopute
5. vijaki ob tesnilu izpusne lopute
6. tesnilo izpusne lopute



Slika 6: Izpusna loputa vsebnika

b) Določitev zaostanka amoksicilina :

Priprava inokuluma: pred izvedbo testiranja smo inokulirali površino 250ml gojišča s svežo kulturo testnega mikroorganizma. Inokulirano gojišče smo razlili po plošči in pustili, da se je strdilo.

Priprava standardnih raztopin: te smo pripravili iz delovnega standarda amoksicilina trihidrata z deklarirano vrednostjo 85%. Zatehtali smo približno točno 30,0 mg amoksicilina trihidrata in ga raztopili v tolikih ml pufru pH 6,0 kot je bila zatehta. Pripravili smo 7 standardnih raztopin v koncentracijah od 2 μ g/ml do 100 μ g/ml.

Priprava vzorca: v epruvete z brisi smo dodali 10ml fosfatnega pufru s pH 6,0 in dobro pretresali 10 minut, da se je amoksicilin raztopil. Iz vsake epruvete smo odvzeli 0,5 ml vzorca ter ga v bučki razredčili s puffrom do 50ml. Tako smo dobili 100x razredčen vzorec.

V strjeno gojišče smo izvrtali luknjice in vanje nanесли 100 μ l standardnih raztopin in vzorcev. Nato smo ploščo inkubirali 24 ur na 32-35°C.

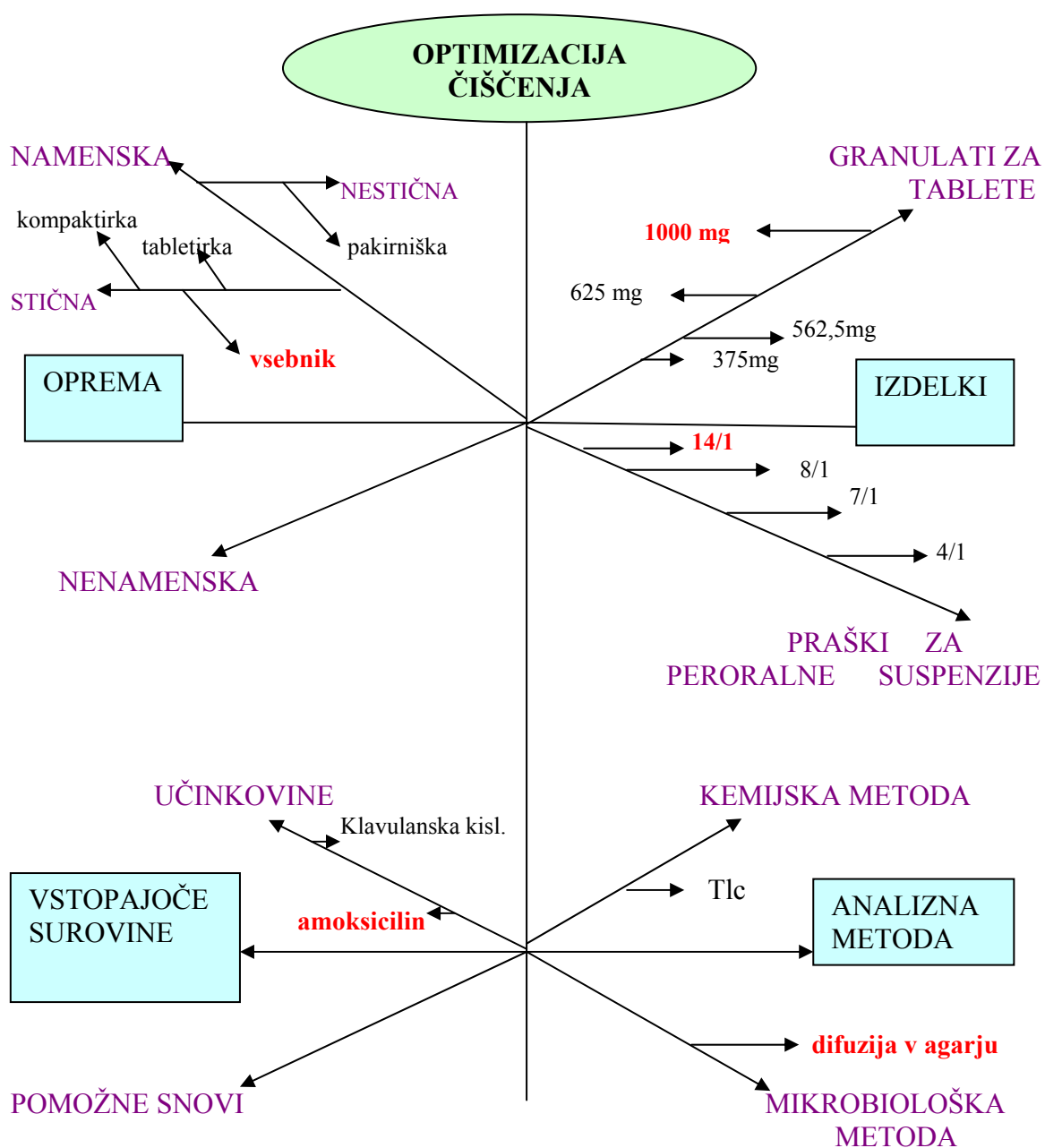
Po inkubaciji so se okrog luknjic, v katere smo nanесли vzorce in standardne raztopine, pojavile inhibicijske cone različnih velikosti (odvisno od količine amoksicilina). Po primerjavi premerov con inhibicije standardnih raztopin s premeri con vzorcev smo izračunali koncentracijo amoksicilina na brisih, odvzetih na določenih mestih v vsebniku.

6. REZULTATI

6.1. ODLOČITVENO DREVO ZA IZBOR KRITERIJEV ZA OPTIMIZACIJO ČIŠČENJA PROIZVODNE OPREME

Kriteriji:

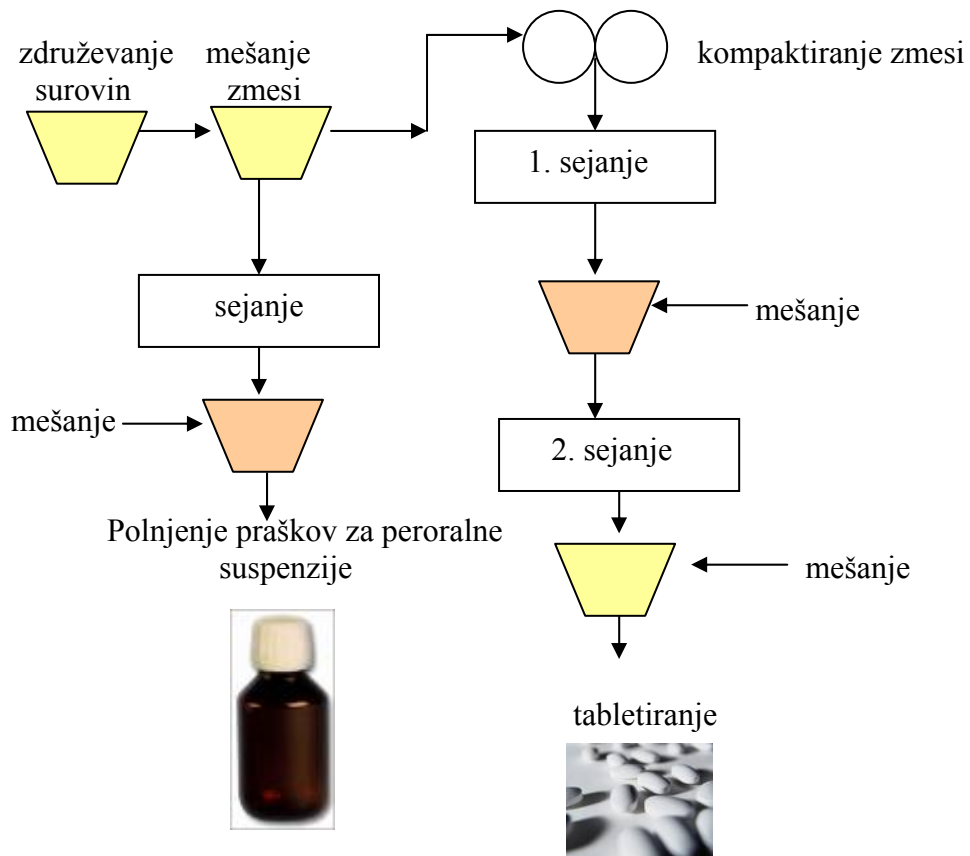
- oprema: vsebnik
- izdelka: granulat za 1000 mg tablete in zmes praškov za 600/42,9mg/5ml p.o.susp. (14/1)
- učinkovina: amoksidicin
- analizna metoda: difuzija antibiotika v agarju



Slika 7: Odločitveno drevo

6.2 MAPIRANJE PROCESA OBSTOJEČEGA IN OPTIMIRANEGA NAČINA UPORABE IN ČIŠČENJA VSEBNIKOV

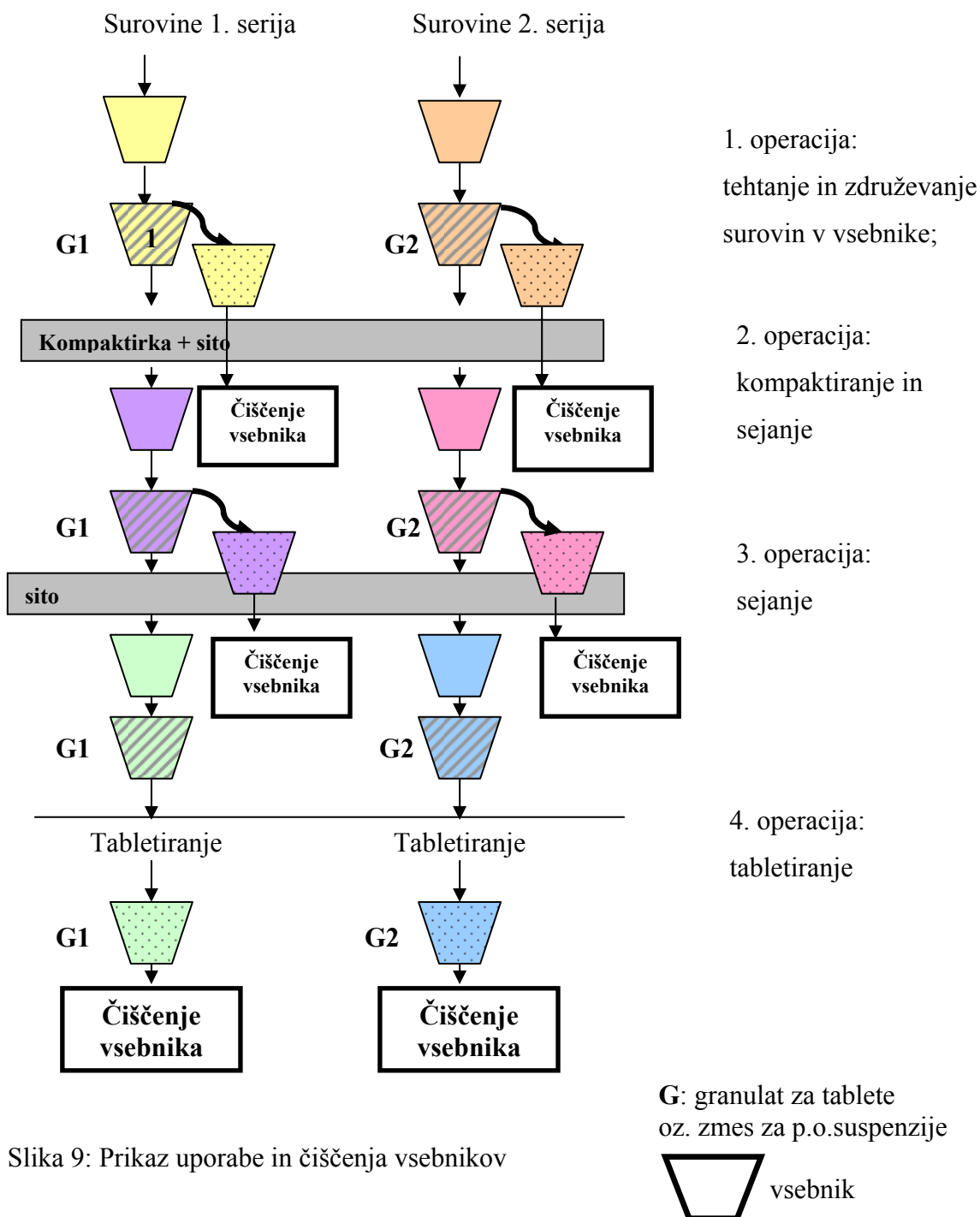
6.2.1 POSTOPEK IZDELAVE TABLET IN PRAŠKOV ZA PERORALNE SUSPENZIJE



Slika 8: Postopek izdelave tablet in praškov za peroralne suspenzije

6.2.2 PREDPISAN POSTOPEK UPORABE IN ČIŠČENJA VSEBNIKOV PRI IZDELAVI GRANULATA ZA TABLETE

Po predpisanem postopku uporabe in čiščenja vsebnikov moramo za vsako operacijo uporabiti prazen in očiščen vsebnik. Pod kompaktrirko ali pod sito vedno postavimo prazen, očiščen vsebnik. Celoten postopek od operacije 1-4 ponovimo 2x za seriji 3 (G3) in 4 (G4).

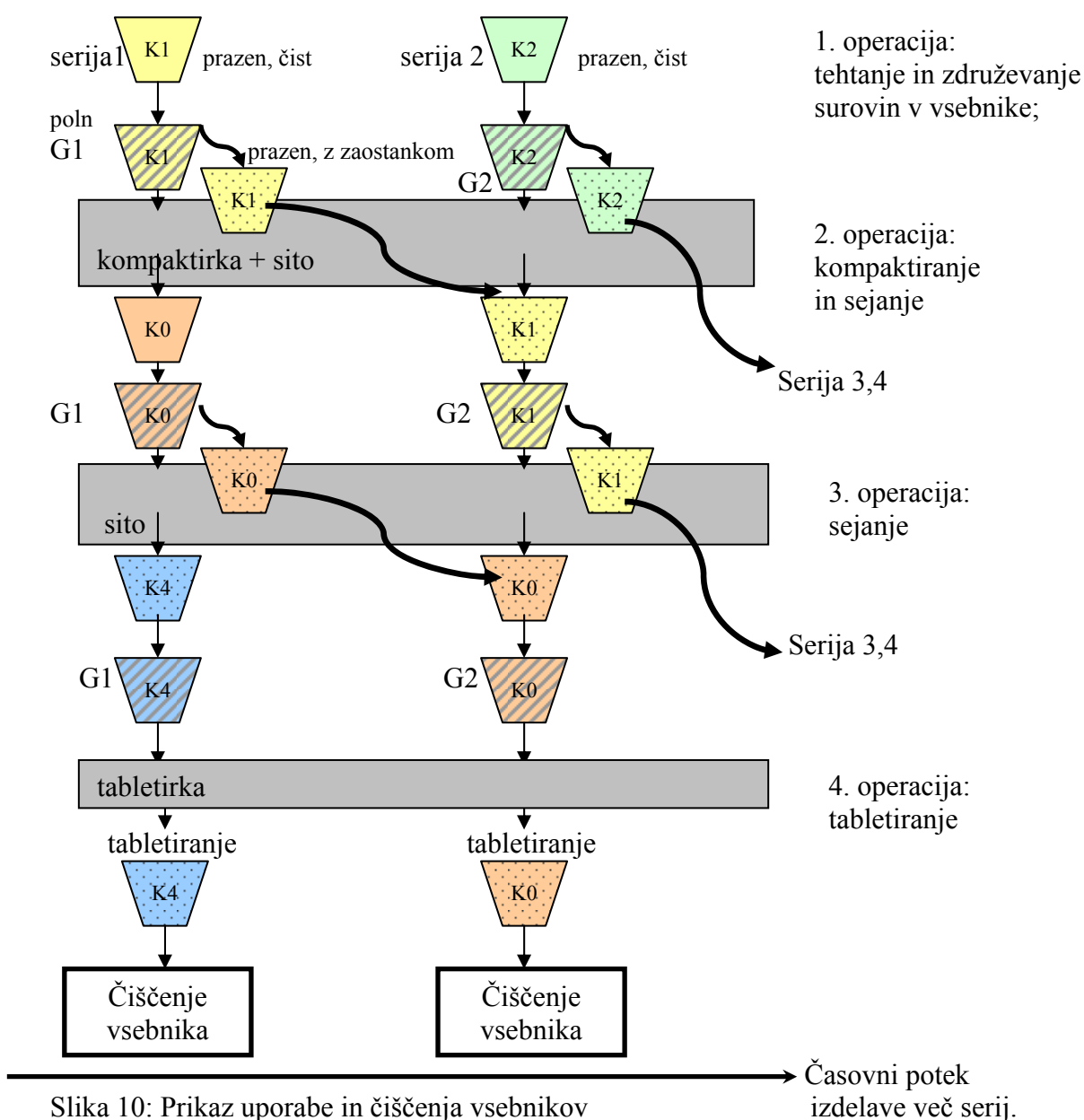


Slika 9: Prikaz uporabe in čiščenja vsebnikov

6.2.3. OPTIMIZIRAN POSTOPEK UPORABE IN ČIŠČENJA VSEBNIKOV PRI IZDELAVI GRANULATA ZA TABLETE

Pri optimiziranem postopku uporabe in čiščenja vsebnikov teh ne čistimo po vsaki uporabi. Pod kompaktrirko ali pod sito vedno postavimo prazen, a že uporabljen vsebnik.

Operacije 1-4: izdelava določenega izdelka poteka v več serijah. Kapacitete zadostujejo za izdelavo hkrati največ štirih serij izdelka. Izdelava poteka tako, da se za vse serije naprej konča ena operacija, šele nato se začne druga. To pomeni: najprej se vse serije natehta in združi, nato kompaktrira in seje... Vsebnik se po določeni operaciji izprazni in nato se ponovno uporabi za napolnitev naslednje serije.



Slika 10: Prikaz uporabe in čiščenja vsebnikov

Postopek, ki je prikazan na sliki 10 ponovimo še 2x za seriji izdelka 3 in 4, saj je največja kapaciteta prostora za izdelavo granulata 4 serije naenkrat.

Zmes surovin-granulat G1, ki smo jih zatehtali v vsebnik K1, se v operaciji kompaktiranja in prvega sejanja preseje v drug vsebnik, za prvo serijo je to prazen, čist vsebnik K0, vsebnik K1 pa se izprazni. Za drugo serijo se granulat G2 v operaciji kompaktiranja in prvega sejanja preseje v vsebnik K1, ki je ostal prazen. Ta vsebnik pa ni čist, ampak le prazen, vendar z zaostankom predhodnega granulata

Serijski vsebnik	Združevanje surovin	Po kompaktiranju in 1. sejanju	Po 2. sejanju	po tabletiranju
1	G1 → K1	G1 → K0	G1 → K4 + G4	K4 z zaostankom G1 + G4
2	G2 → K2	G2 → K1 + G1	G2 → K0 + G1	K0 z zaostankom G1 + G2
3	G3 → K3	G3 → K2 + G2	G3 → K1 + G1 + G2	K1 z zaostankom G1 + G2 + G3
4	G4 → K4	G4 → K3 + G3	G4 → K2 + G2 + G3	K2 z zaostankom G2 + G3 + G4
	K0 prazen, čist	K4 prazen z zaostankom G4	K3 prazen z zaostankom G3 + G4	K3 z zaostankom G3 + G4

Slika 11: Razlaga optimiziranega postopka

K: vsebnik

G: granulat oz. zmes za p.o.suspenzije

g: zaostanek granulata

Prazen, čist vsebnik

Poln vsebnik

Prazen vsebnik z zaostankom

6.3 ANALIZA MOŽNIH NAPAK ČIŠTILNEGA POSTOPKA IN NJIHOVIH POSLEDIC

6.3.1 PREDPISAN POSTOPEK ČIŠČENJA

TABELA MOŽNIH TVEGANJ				
Možna tveganja: številka, opis		Vzrok tveganja	Posledica tveganja	Obstoječi kontrolni ukrepi
1	Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na notranjih površinah vsebnika			
1.1	Zaostanek učinkovin	Nezadostno očiščen vsebnik.	Povečanje količine učinkovin v izdelku: neustrezen odmerek	Vizualna kontrola Validiran čistilni postopek
1.2	Zaostanek enakih pomožnih snovi		Povečanje količine enakih pomožnih snovi v izdelku	
1.3	Zaostanek različnih pomožnih snovi		Prisotnost različne pomožne snovi v izdelku	
2	Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na kritičnih mestih			
2.1	Zaostanek učinkovin	Nezadostno očiščen vsebnik	Povečanje količine učinkovin v izdelku. neustrezen odmerek	Vizualna kontrola validiran čistilni postopek
2.2	Zaostanek enakih pomožnih snovi		Povečanje količine enakih pomožnih snovi v izdelku	
2.3	Zaostanek različnih pomožnih snovi		Prisotnost različne pomožne snovi v izdelku	
3	Mikrobiološka kontaminacija	Nezadostno očiščen vsebnik	Prisotnost patogenih mikroorganizmov in povečanje št. celokupnih mikroorganizmov	

ANALIZA TVEGANJ V KAKOVOSTI							
Št.	Tveganje	V	K	Posledica tveganja	D	PIR	Predvideni korektivni ukrepi
<u>1</u>	Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na notranjih površinah vsebnika						
1.1	Zaostanek učinkovin	1	3	Povečanje količine amoksisilina in klavulanske kisline v izdelku- neustrezen odmerek	1	3	
1.2	Zaostanek enakih pomožnih snovi	1	2	Povečanje količine enakih pomožnih snovi v izdelku	1	2	
1.3	Zaostanek različnih pomožnih snovi	1	2	Prisotnost različne pomožne snovi v izdelku	1	2	
<u>2</u>	Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na kritičnih mestih vsebnika						
2.1	Zaostanek učinkovin	1	3	Povečanje količine amoksisilina v izdelku- neustrezen odmerek	1	3	
2.2	Zaostanek enakih pomožnih snovi	1	2	Povečanje količine enakih pomožnih snovi v izdelku	1	2	
2.3	Zaostanek različnih pomožnih snovi	1	2	Prisotnost različne pomožne snovi v izdelku	1	2	
<u>3</u>	Mikrobiološka kontaminacija	1	3	Prisotnost patogenih mikroorganizmov in povečanje št. celokupnih mikroorganizmov	1	3	

V = verjetnost pojavitve napake; K = kritičnost napake; D = verjetnost odkritja napake

6.3.2 OPTIMIZIRAN POSTOPEK ČIŠČENJA

TABELA MOŽNIH TVEGANJ				
Možna tveganja: številka, opis		Vzrok tveganja	Posledica tveganja	Obstoječi kontrolni ukrepi
<u>1</u>	Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na notranjih površinah vsebnika			
1.1	Zaostanek učinkovin	Ponovna uporaba vsebnika.	Povečanje količine učinkovin v izdelku: neustrezen odmerek	
1.2	Zaostanek enakih pomožnih snovi		Povečanje količine enakih pomožnih snovi v izdelku	
1.3	Zaostanek različnih pomožnih snovi		Prisotnost različne pomožne snovi v izdelku	
<u>2</u>	Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na kritičnih mestih			
2.1	Zaostanek učinkovin	Ponovna uporaba vsebnika	Povečanje količine učinkovin v izdelku. neustrezen odmerek	
2.2	Zaostanek enakih pomožnih snovi		Povečanje količine enakih pomožnih snovi v izdelku	
2.3	Zaostanek različnih pomožnih snovi		Prisotnost različne pomožne snovi v izdelku	
<u>3</u>	Mikrobiološka kontaminacija	Nezadostno očiščen vsebnik	Prisotnost patogenih mikroorganizmov in povečanje št. celokupnih mikroorganizmov	

ANALIZA TVEGANJ V KAKOVOSTI							
Št.	Tveganje	V	K	Posledica tveganja	D	PIR	Predvideni korektivni ukrepi
<u>1</u>	Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na notranjih površinah vsebnika						-Vizualni pregled notranjih površin vsebnika, ki so lahko samo motne - na stenah vsebnika ostanejo
1.1	Zaostanek učinkovin	2	3	Povečanje količine amoksicilina in klavulanske kisline v izdelku- neustrezen odmerek	1	6	le sledovi zmesi, izpustna loputa mora biti prazna
1.2	Zaostanek enakih pomožnih snovi	2	2	Povečanje količine enakih pomožnih snovi v izdelku	1	4	- čiščenje vsebnika po 7 dneh oz. po 3. uporabi
1.3	Zaostanek različnih pomožnih snovi	2	2	Prisotnost različne pomožne snovi v izdelku	1	4	-Vizualni kriterij temelji na rezultatih analize brisov neočiščenega vsebnika (strani 39 in 41)
<u>2</u>	Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na kritičnih mestih vsebnika						-Vizualni pregled, operater mora odpreti loputo vsebnika, da zagotovi, da je vsebnik res prazen, nato s sesanjem odstrani zaostanek, ki se je zadržal med tečaji na izpustni loputi
2.1	Zaostanek učinkovin	2	3	Povečanje količine amoksicilina v izdelku - neustrezen odmerek	1	6	
2.2	Zaostanek enakih pomožnih snovi	2	2	Povečanje količine enakih pomožnih snovi v izdelku	1	4	
2.3	Zaostanek različnih pomožnih snovi	2	2	Prisotnost različne pomožne snovi v izdelku	1	4	
<u>3</u>	Mikrobiološka kontaminacija	2	3	Prisotnost patogenih mikroorganizmov in povečanje št. celokupnih mikroorganizmov	1	6	-standardni pogoji: rel. vlaga 30%, temp. 25°C, vsebnik zaprt - čiščenje po 3. uporabi oz. v 7 dneh

V = verjetnost pojavitve napake; K = kritičnost napake; D = verjetnost odkritja napake

6.3.3 PRIMERJAVA PIR OBSTOJEČEGA IN OPTIMIZIRANEGA POSTOPKA

Pri določevanju prioriternih indeksov smo uporabili številčni interval od 1 do 5, pri katerem je:

- minimalni PIR = 1
- maksimalni PIR=125
- prag korektivnih ukrepov za nekritične napake 5
- prag korektivnih ukrepov za kritične napake 15

Preglednica I: Primerjava prioriternih indeksov

NAPAKA	PIR OBSTOJEČEGA POSTOPKA	PIR OPTIMIZIRANEGA POSTOPKA
1. Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na notranjih površinah vsebnika		
1.1 zaostanek amoksicilina	3	6
1.2. zaostanek enakih pomožnih snovi	2	4
1.3. zaostanek različnih pomožnih snovi	2	4
2. Zaostanek granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije na kritičnih mestih vsebnika		
2.1 zaostanek amoksicilina	3	6
2.2. zaostanek enakih pomožnih snovi	2	4
2.3. zaostanek različnih pomožnih snovi	2	4
3. Mikrobiološka kontaminacija	3	6

6.4 ANALIZA BRISOV

Brise smo odvezli na neočiščenem vsebniku:

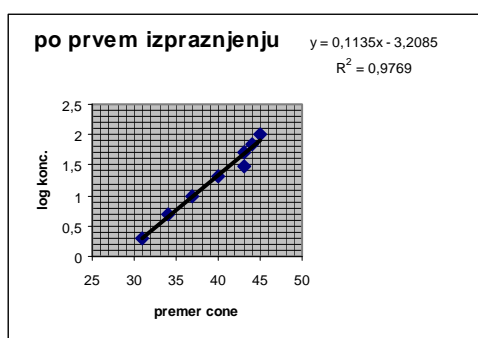
- po prvi uporabi vsebnika
- po drugi uporabi vsebnika
- po tretji uporabi vsebnika (pri granulatu za tablete)

Primer rezultatov mikrobiološke analize in izračuna koncentracij

VSEBNIK A:

Standardna koncentracija($\mu\text{g/ml}$)	1	2	5	10	20	30	50	70	100
Logaritem koncentracije	0	0,301	0,699	1	1,301	1,477	1,699	1,845	2
Premer cone inhibicije (mm)	28	31	34	37	40	43	43	44	45

Odvzemna mesta	1A	2A	3A	4A	5A	6A
Premer inh. cone	31	29	32	31	36	32



LEGENDA:

1A: notranja površina zgornjega pokrova

2A: notranja površina vsebnika

3A: notranja stran stropa vsebnika

4A: površina izpustne lopute

5A: vijaki ob tesnilu izpustne lopute

6A: tesnilo izpustne lopute

IZRAČUN KONCENTRACIJE AMOKSICILINA NA BRISIH:

1A: 31mm \rightarrow 2,04 $\mu\text{g/ml}$ v bučki \cdot 100x redčitev \cdot 10 ml = 2,0mg/bris/25cm²

2A: 28mm \rightarrow 1,2 $\mu\text{g/ml}$ v bučki \cdot 100x redčitev \cdot 10 ml = 1,2mg/ bris/25cm²

3A: 32mm \rightarrow 2,65 $\mu\text{g/ml}$ v bučki \cdot 100x redčitev \cdot 10 ml = 2,6mg/ bris/25cm²

4A: 31mm \rightarrow 2,04 $\mu\text{g/ml}$ v bučki \cdot 100x redčitev \cdot 10 ml = 2,0mg/ bris/25cm²

5A: 36mm \rightarrow 7,54 $\mu\text{g/ml}$ v bučki \cdot 100x redčitev \cdot 10 ml = 7,5mg/ bris/25cm²

6A: 32mm \rightarrow 2,65 $\mu\text{g/ml}$ v bučki \cdot 100x redčitev \cdot 10 ml = 2,6mg/ bris/25cm²

KOLIČINE AMOKSICILINA NA VSEBNIK:

Površina vsebnika : 6,4m²= 64000 cm²

1A: 5,1g; 2A: 3,1g; 3A: 6,6g; 4A: 5,1g; 5A:19,2g; 6A: 6,6g



IZPUSTNA
LOPUTA

TEČAJI
IZPUSTNE
LOPUTE

Slika 12: Čist vsebnik



Slika 13: Prazen, neočiščen vsebnik z zaostankom



Slika 14: Čista loputa



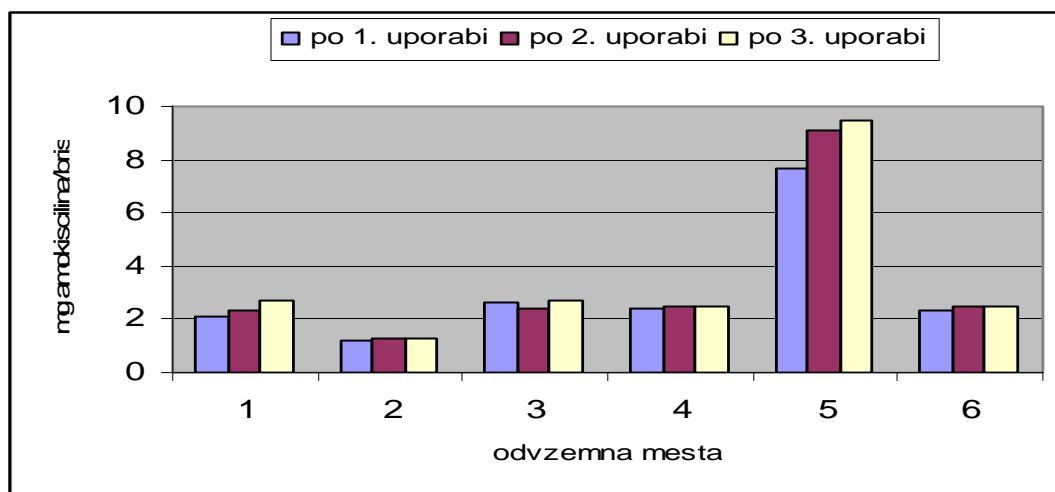
Slika 15: Neočiščena loputa

6.4.1 MEŠANICA SUROVIN ZA 1000mg TABLETE

Preglednica II: Primerjava količine zaostanka amoksicilina na bris

Odvzemna mesta	Po 1. uporabi	Po 2. uporabi	Po 3. uporabi
	mg/bris	mg/bris	mg/bris
1	2,1	2,3	2,7
2	1,2	1,3	1,3
3	2,6	2,4	2,7
4	2,4	2,5	2,5
5	7,7	9,1	9,5
6	2,3	2,5	2,5

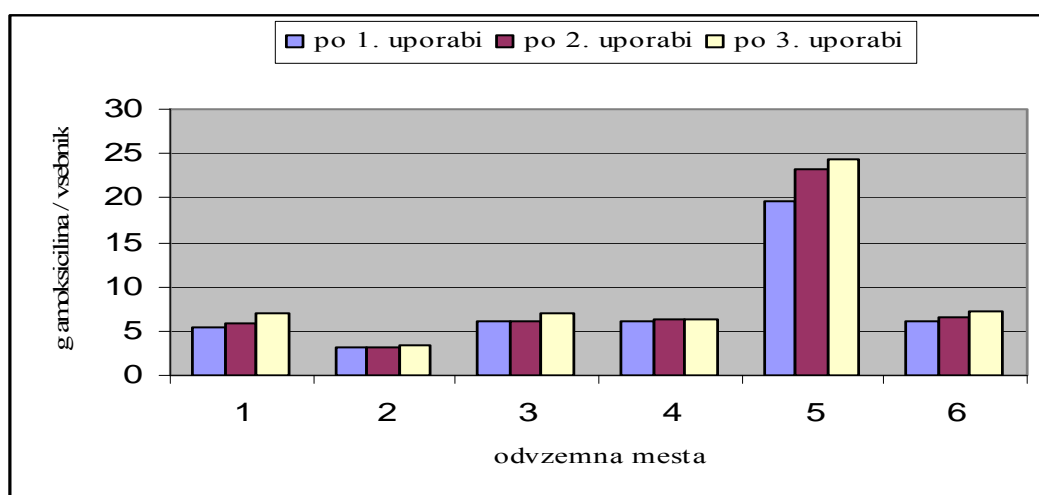
Graf 1: Primerjava količine zaostanka amoksicilina na bris



Preglednica III: Primerjava količine zaostanka amoksicilina na celotno površino vsebnika

Odvzemna mesta	Po 1. uporabi	Po 2. uporabi	Po 3. uporabi
	g / vsebnik	g / vsebnik	g / vsebnik
1	5,5	5,8	7,0
2	3,1	3,2	3,4
3	6,1	6,1	7,0
4	6,0	6,3	6,3
5	19,7	23,2	24,3
6	6,0	6,5	7,3

Graf 2: Primerjava količine zaostanka amoksicilina na celotno površino vsebnika

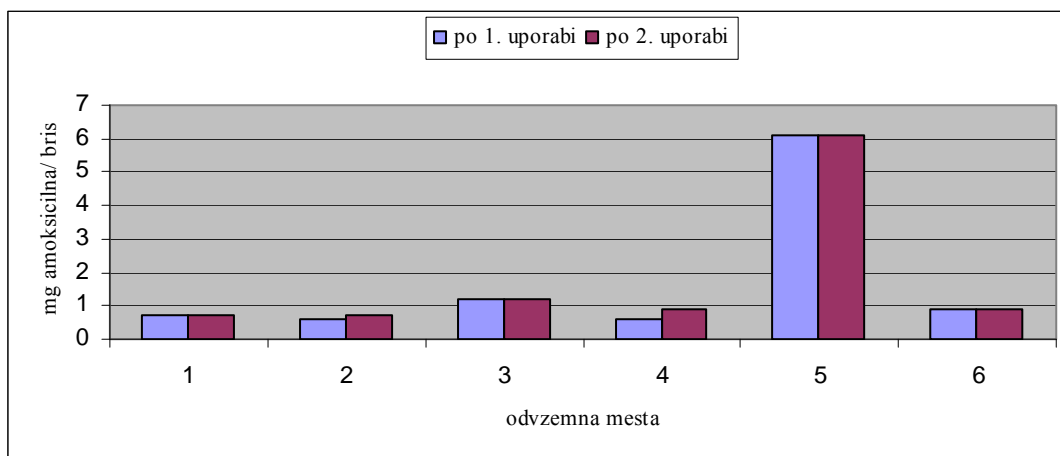


6.4.2 PRAŠKI ZA 600/42,9mg/5ml PERORALNE SUSPENZIJE

Preglednica IV: Primerjava količine zaostanka amoksicilina na bris

Odvzemna mesta	Po 1. uporabi	Po 2. uporabi (po polnjenju)
	mg/bris	mg/bris
1	0,73	0,73
2	0,58	0,73
3	1,2	1,2
4	0,58	0,92
5	6,1	6,1
6	0,92	0,92

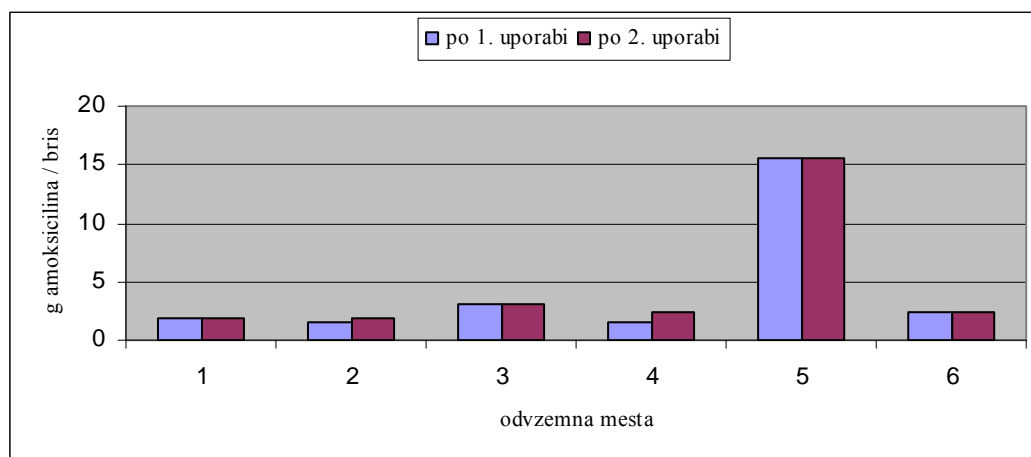
Graf 3: Primerjava količine zaostanka amoksicilina na bris



Preglednica V: Primerjava količine zaostanka amoksicilina na vsebnik

Odvzemna mesta	Po 1. uporabi	Po 2. uporabi
	g / vsebnik	g / vsebnik
1	1,9	1,9
2	1,5	1,9
3	3,1	3,1
4	1,5	2,4
5	15,6	15,6
6	2,4	2,4

Graf 4: Primerjava količine zaostanka amoksicilina na vsebnik



6.5 VPLIV ZAOSTANKA PREDHODNEGA IZDELKA NA KONČNI IZDELEK

6.5.1 VPLIV ZAOSTANKA MEŠANICE (GRANULATA) ZA 1000mg TABLETE

a) TEORETIČEN ZAOSTANEK: temelji na največji kontaminaciji vsebnika

- največji zaostanek amoksicilina je na tečajih ob tesnilu izpustne lopute

(odvzemno mesto 5): 9,5mg amoksicilina/bris (25cm²)

- zaostanek na celotno površino vsebnika (64000cm²): 24,3g amoksicilina



Tečaj ob tesnilu izpustne lopute
Površina: 52cm²

Slika 15: Izpustna loputa

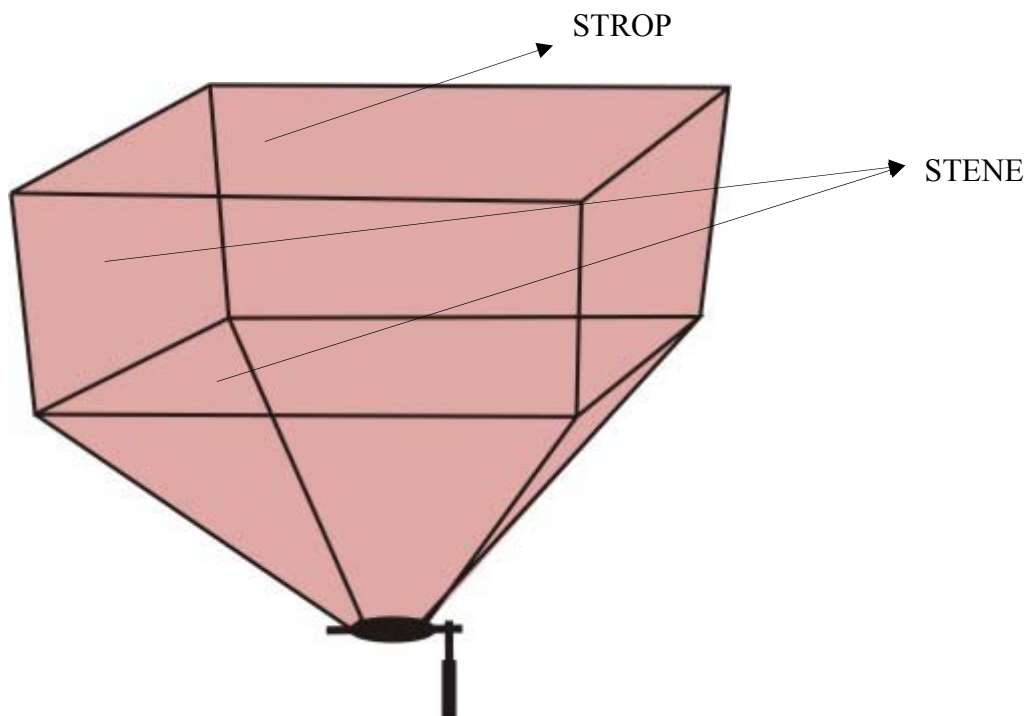
Preglednica VI: Povečanje količine amoksicilina

Naslednji izdelek Zaostanek predhodnega. 24,3g	1000mg tbl 200000 jeder	625mg tbl 300 000 jeder	625mg tbl 270000 jeder	375mg tbl 500000 jeder	375mg tbl 400 000 jeder	562,5 mg tbl 350000 jeder
Masa zmesi	287,00kg	318,0kg	286,2kg	325,0kg	260,0kg	301,0kg
Povečanje mase amoksicilina v celotni zmesi (%)	0,0085%	0,0076%	0,0085%	0,0075%	0,0093%	0,0081%
Masa amoksicilina v zmesi	205,882kg	150,000kg	135,000kg	125,000kg	100,000kg	175,000kg
Povečanje mase amoksicilina	205,906kg	50,024kg	135,024kg	125,024kg	100,024kg	175,024kg
Povečanje mase amoksicilina v%	0,012%	0,016%	0,018%	0,019%	0,024%	0,014%
Masa amoksicilina v eni tableti	875mg	500,00mg	500,00mg	250,000mg	250,000mg	500,000mg
Povečanje količine amoksicilina na eno tableto	0,12mg	0,081mg	0,090mg	0,049mg	0,061mg	0,069mg
% povečanja	0,012%	0,016%	0,018%	0,019%	0,024%	0,014%

Preglednica VII: Povečanje količine snovi, ob predpostavki, da je zaostanek homogene zmes vseh surovin za tablete

Naslednji izdelek Zaostanek predhodnega izdelka	375mg tbl 325,0kg serija	v 375mg tbl 260,0kg serija	562,5mg tbl 301,0kg serija	625mg tbl 318,0kg serija	625mg tbl 286,20kg serija
39,9g	0,012%	0,015%	0,013%	0,013%	0,014%

b) REALEN ZAOSTANEK GRANULATA ZA TABLETE: temelji na zaostanku na notranjih površinah vsebnika-stene in stropa vsebnika, kar predstavlja 98,8% površine vsebnika (slika 17).



Slika:17: Notranje površine vsebnika

Preglednica VIII: Količina amoksicilina glede na največji površini vsebnika

MESTO	POVRŠINA	REZULTAT BRISOV	KOLIČINA AMOKSICILINA NA POVRŠINO	
stene	48450cm ²	1,3mg/25cm ²	2519,4mg	4116,1mg
strop	14784cm ²	2,7mg/25cm ²	1596,7mg	
Izpustna lopute	491cm ²	2,5mg/25cm ²		
tesnilo	275cm ²	2,5mg/25cm ²		
Tečaj ob izp.loputi(2x)	52cm ²	9,5mg/25cm ²		
SKUPAJ	64000 cm ²			

Preglednica IX: Povečanje količine amoksicilina

ZAOSTANEK AMOKSICILINA 4,1g	375mg tbl 500000 jeder	375mg tbl 400000 jeder	562,5 mg tbl 350000jeder	625mg tbl 300000 jeder	625mg tbl 270000jeder	1000mg tbl 200000 jeder
Masa zmesi za tablete	325,0kg	260,0kg	301,0kg	318,0kg	286,2kg	287,0kg
Povečanje mase amoksicilina v zmesi (%)	0,0013%	0,0016%	0,0014%	0,0013%	0,0014%	0,0014%
Masa amoksicilina v zmesi	125,000kg	100,000kg	175,000kg	150,000kg	135,000kg	205,882kg
Povečanje mase	125,0041kg	100,0041kg	175,0041kg	150,0041kg	135,0041kg	205,886kg
Povečanje mase v%	0,0033%	0,0041%	0,0023%	0,0027%	0,0030%	0,0019%
Masa amoksicilina v eni tableti	250,000mg	50,000mg	500,00mg	500,00mg	500,00mg	875,00mg
Povečanje količine amoksicilina na eno tableto	0,0082mg	0,010mg	0,011mg	0,014mg	0,015mg	0,021mg

Preglednica X: Povečanje mase zmesi, če je zaostanek homogena zmes vseh surovin za tablete

REALEN ZAOSTANEK v vsebniku: 6,7g	375mg tbl 325,0kg serija	375mg tbl 260,0kg serija	562,5 mg tbl 301,0kg serija	625mg tbl 318,0kg serija	625mg tbl 286,20kg serija	1000mg tbl 287,0kg serija
% povečanja masa zmesi	0,0021%	0,0026%	0,0022%	0,0021%	0,0023%	0,0023%

6.5.2 VPLIV ZAOSTANKA ZMESI PRAŠKOV ZA 600/42,9mg/5ml PERORALNE SUSPENZIJE

a) TEORETIČEN ZAOSTANEK : temelji na največji kontaminaciji vsebnika

- največji zaostanek amoksicilina je na tečajih ob tesnilu izpustne lopute

(odvzemno mesto 5): 6,1mg amoksicilina/bris (25cm²)

- zaostanek na celotno površino vsebnika (64000cm²): 15,6 g amoksicilina

Preglednica XI: Povečanje količine amoksicilina

Naslednji izdelek Zaostanek predhodnega: 15,6g	14/1 p.o. suspenzija	7/1 p.o. suspenzija	7/1 p.o. suspenzija	7/1p.o. suspenzija	4/1p.o. suspenzija	4/1p.o. suspenzija
Masa zmesi	363,00kg	363,00kg	363,00kg	403,00kg	403,00kg	403,00kg
Povečanje mase amoksicilina na celotno zmes (%)	0,0043%	0,0043%	0,0043%	0,0039%	0,0039%	0,0039%
Masa amoksicilina v zmesi	152,461kg	145,200kg	106,480kg	128,960kg	84,630kg	49,782
Povečanje mase amoksicilina	152,477kg	145,216kg	106,496kg	128,976kg	84,646kg	49,798kg
Povečanje mase amoksicilina v%	0,010%	0,011%	0,015%	0,012%	0,019%	0,032%
Masa amoksicilina v eni 1kg zmesi za p.o.s.	420,002g	400,000g	266,667g	320,000g	200,000g	100,00g
Povečanje količine amoksicilina na 1kg p.o.s.	0,043g	0,043g	0,043g	0,039g	0,039g	0,039g
Povečanje mase amoksicilina v %	0,01%	0,011%	0,016%	0,012%	0,019%	0,040%

Preglednica XII: Povečanje količine celotne zmesi, če je zaostanek homogen zmes vseh surovin za p.o. suspenzije

Naslednji izdelek Zaostanek predhodnega izdelka	14/1 p.o. suspenzija 363,0kg	7/1 p.o. suspenzija 363,0kg	4/1p.o. suspenzija 403,0kg
43,7g	0,012	0,012	0,011

b) REALEN ZAOSTANEK: temelji na zaostanku na največjih notranjih površinah vsebnika

Preglednica XIII: Količina amoksicilina glede na največji površini vsebnika

MESTO	POVRŠINA	BRISI	KOLIČINA AMOKSI.	
stene	48450cm ²	0,73mg/25cm ²	1,4g	2,1g
strop	14784cm ²	1,2mg/25cm ²	0,7g	
Izpustna lopute	491cm ²	0,92mg/25cm ²		
tesnilo	275cm ²	0,92mg/25cm ²		
Tečaj ob izp.loputi (2x)	52cm ²	6,1mg/25cm ²		
SKUPAJ	64000 cm ²			

Preglednica XIV: Povečanje količine amoksicilina

Naslednji izdelek Zaostanek Predhodnega: 2,1g	14/1 p.o. suspenzija	7/1 p.o. suspenzija	7/1 p.o. suspenzija	7/1p.o. suspenzija	4/1p.o. suspenzija	4/1p.o. suspenzija
Masa zmesi	363,00kg	363,00kg	363,00kg	403,00kg	403,00kg	403,00kg
Povečanje mase amoksicilina na celotno zmes (%)	0,0006%	0,0006%	0,0006%	0,0005%	0,0005%	0,0005%
Masa amoksicilina v zmesi	152,461kg	145,200kg	106,480kg	128,960kg	84,630kg	49,782kg
Povečanje mase amoksicilina	152,463kg	145,202kg	106,482kg	128,962kg	84,632kg	49,784kg
Povečanje mase amoksicilina v%	0,0013%	0,0014%	0,0019%	0,0016%	0,0024%	0,004%
Masa amoksicilina v eni 1kg praška	420,002g	400,000g	266,667g	320,000g	200,000g	100,00g
Povečanje količine amoksicilina na 1kg praška	0,006 mg	0,006mg	0,006mg	0,005mg	0,005mg	0,005mg

Preglednica XV: Povečanje količine celotne zmesi, če je zaostanek homogen

Naslednji izdelek Zaostanek predhodnega izdelka	14/1 p.o. suspenzija 363,0kg	7/1 p.o. suspenzija 363,0kg	4/1p.o. suspenzija 403,0kg
5,0g	0,0014%	0,0014%	0,0012%

6.5.3 ZAOSTANEK PREDHODNEGA IZDELKA NA KRITIČNIH MESTIH



Odprta izpustna
loputa

Slika 18: Odprta izpustna loputa



Zaostanek

Slika 19: Zaprta izpustna loputa

Kljub temu, da se izpustna loputa vsebnika odpre, se na loputi zadrži določena količina zmesi (X).

Vsebnik	Količina zmesi X
1	25,3g
2	24,8g
3	21,0g
4	25,0g
5	24,2g
6	24,0g
7	25,2g
8	23,0g
9	23,3g
10	22,5g
Povprečje:	22,9g

Po večkratnih meritvah (tehtanje, ker z brisi te količine ni mogoče določiti) smo ugotovili, da znaša ta zaostanek povprečno 22,9g v izpraznjenem vsebniku.

6.6 OCENA PRIHRANKA ZARADI OPTIMIZACIJE ČIŠČENJA

PREDPISAN POSTOPEK ČIŠČENJA IN PORABE VSEBNIKOV

Preglednica XVI: Pregled proizvodnje izdelkov v 3 mesecih in poraba vsebnikov
A: število serij izdelka, ki se izdelujejo **B:** število vsebnikov, ki jih potrebujemo

IZDELEK	A	B	IZDELEK	A	B	IZDELEK	A	B
Prašek za o.s. 457mg	5	10	Tablete 1000mg	3	9	Tablete 625mg	4	12
Tablete 500/125mg	3	9	Tablete 625mg	2	6	Tablete 1000mg	5	15
Tablete 1000mg	6	18	Tablete 1000mg	3	9	Tablete 625mg	2	6
Tablete 875/125mg	6	18	Tablete 625mg	7	21	Tablete 625mg	3	9
Tablete 1000mg	3	9	Tablete 1000mg	4	12	Tablete 1000mg	1	3
Tablete 875/125mg	4	12	Tablete 625mg	6	18	Tablete 1000mg	3	9
Tablete 1000mg	6	18	Tablete 1000mg	3	9	Tablete 625mg	4	12
Tablete 875/125mg	3	9	Tablete 625mg	4	12	Prašek za o.s. 457mg	3	6
Prašek za o.s. 457mg	2	4	Tablete 1000mg	4	12	Prašek za o.s.100mg	6	12
Prašek za o.s. 600/42,9mg	1	2	Granulat za tablete2/1	1	3	Prašek za f.o.s. gr.	4	8
Prašek za o.s. 457mg	2	4	Granulat za tablete4/1	3	9	Prašek za o.s.100mg	6	12
Prašek za o.s. 457mg	3	6	Prašek za o.s. 100/125mg	1	2	Prašek za o.s.600mg	2	4
Tablete 875/125mg	5	15	Prašek za o.s. 457mg	2	4	Tablete 375mg	2	6
Tablete 1000mg	6	18	Prašek za o.s.100mg	1	2	Tablete 1000mg	9	27
Tablete875/125mg	3	9	Prašek za o.s. 457mg	2	4	Prašek za o.s. 600/42,9mg	16	32
Tablete 1000mg	7	21	Tablete 625mg	4	12	Tablete 375mg	2	6
Tablete 625mg	3	9	Tablete 1000mg	6	18	Tablete 1000mg	6	18
Tablete 1000mg	3	9	Tablete875/125mg	6	18	Tablete 375mg	3	9
Tablete 625mg	3	9	Tablete 1000mg	3	9	Tablete 1000mg	3	9
Prašek za o.s. 457mg	5	10	Prašek za o.s. 100/125mg	4	8	Tablete 625mg	2	6
Prašek za o.s. gr.	4	8	Prašek za o.s. 457mg	5	10	Tablete 1000mg	2	6
Tablete 625mg	5	15	Tablete875/125mg	6	18	Tablete 625mg	3	9
Tablete 625mg	3	9	Tablete 1000mg	4	12	Prašek za o.s.400mg	8	16
Tablete1000mg	6	18	Tablete875/125mg	5	15	Prašek za o.s.400mg	1	2
Tablete 625mg	6	18	Tablete 1000mg	7	21	Prašek za o.s. 457mg	1	2
Granulat za tablete7/1	4	12	Tablete 1000mg	3	9	Prašek za o.s. 457mg	6	12
Prašek za o.s. 457mg	3	6	Prašek za o.s. 457mg	1	2	SKUPAJ: 1334 VSEBNIKOV		
Prašek za o.s. 457mg	2	4	Prašek za o.s. 600/42,9mg	8	16			
Prašek za o.s.100mg	3	6	Prašek za o.s.400mg	2	4			
Prašek za o.s.100mg	3	6	Tablete875/125mg	4	12			
Prašek za o.s. gr.	4	8	Granulat za tablete7/1	2	6			
Tablete 1000mg	4	12	Tablete 375mg	4	12			
Tablete 625mg	3	9	Tablete500/125mg	3	9			
Tablete 1000mg	4	12	Granulat za tablete7/1	3	9			
Tablete 1000mg	3	9	Granulat za tablete4/1	3	9			
Tablete375mg	2	6	Tablete500/125mg	3	9			
Tablete 375mg	2	6	Tablete 375mg	3	9			
Tablete 1000mg	3	9	Tablete500/125mg	2	6			
Tablete 375mg	3	9	Tablete 375mg	2	6			
Tablete 1000mg	3	9	Prašek za o.s.400mg	1	2			
Prašek za o.s. 100mg	9	18	Prašek za o.s.100mg	8	16			
Prašek za o.s.100mg	4	8	Prašek za o.s.100mg	4	8			
Prašek za o.s. gr.	3	6	Tablete 1000mg	1	3			
Prašek za o.s.100mg	3	6	Tablete 1000mg	3	9			
Prašek za f.o.s. gr.	4	8	Tablete 875/125mg	7	21			
Prašek za o.s.100mg	4	8	Prašek za o.s.100mg	7	14			
Prašek za f.o.s. gr.	3	6	Tablete 1000mg	4	12			
Tablete375mg	3	9	Tablete 625mg	5	15			
Tablete375mg	3	9	Tablete 625mg	4	12			
Prašek za o.s. 457mg	2	4	Tablete 1000mg	3	9			
Prašek za o.s.100mg	5	10	Prašek za f.o.s.100mg	6	12			
Prašek za f.o.s.100mg	1	2	Prašek za o.s.100mg	1	26			
Prašek za f.o.s.100mg	6	12		3				

OPTIMIZIRAN POSTOPEK ČIŠČENJA IN PORABE VSEBNIKOV

Preglednica XVII: pregled proizvodnje izdelkov v 3 mesecih in poraba vsebnikov

A: število serij, ki se izdelujejo **B:** število vsebnikov, ki jih potrebujemo

IZDELEK	A	B		A	B		A	B		
Prašek za o.s. 457mg	5	6	Tablete 1000mg	3	41	Tablete 625mg	4	23		
Tablete 500/125mg	3	32	Tablete 625mg	2		Tablete 1000mg	5			
Tablete 1000mg	6		Tablete 1000mg	3		Tablete 625mg	2			
Tablete 875/125mg	6		Tablete 625mg	7		Tablete 625mg	3			
Tablete 1000mg	3		Tablete 1000mg	4		Tablete 1000mg	1			
Tablete 875/125mg	4		Tablete 625mg	6		Tablete 1000mg	3			
Tablete 1000mg	6		Tablete 1000mg	3		Tablete 625mg	4			
Tablete 875/125mg	3		Tablete 625mg	4		Prašek za o.s. 457mg	3			
Prašek za o.s. 457mg	2		9	Tablete 1000mg		4	Prašek za o.s.100mg	6	22	
Prašek za o.s. 600/42,9mg	1			Granulat za tablete 2/1		1	Prašek za f.o.s. gr.	4		
Prašek za o.s. 457mg	2			Granulat za tablete 4/1	3	Prašek za o.s.100mg	6			
Prašek za o.s. 457mg	3	Prašek za o.s. 100/125mg		1	Prašek za o.s.600mg	2				
Tablete 875/125mg	5	Prašek za o.s. 457mg		2	Tablete 375mg	2				
Tablete 1000mg	6	31		Prašek za o.s.100mg	1	Tablete 1000mg	9	12		
Tablete875/125mg	3			Prašek za o.s. 457mg	2	20	Prašek za o.s. 600/42,9mg	17	18	
Tablete 1000mg	7			Tablete 625mg	4		Tablete 375mg	2		
Tablete 625mg	3			Tablete 1000mg	6		Tablete 1000mg	6		
Tablete 1000mg	3			Tablete875/125mg	6		Tablete 375mg	3		
Tablete 625mg	3		Tablete 1000mg	3	Tablete 1000mg		3			
Prašek za o.s. 457mg	5		10	Prašek za o.s. 100/125mg	4		10	Tablete 625mg	2	22
Prašek za o.s. gr.	4			Prašek za o.s. 457mg	5			Tablete 1000mg	2	
Tablete 625mg	5			Tablete875/125mg	6			Tablete 625mg	3	
Tablete 625mg	3			Tablete 1000mg	4			Prašek za o.s.400mg	8	
Tablete1000mg	6	Tablete875/125mg		5	Prašek za o.s.400mg			1		
Tablete 625mg	6	Tablete 1000mg		7	Prašek za o.s. 457mg	1				
Granulat za tablete7/1	4	Tablete 1000mg		3	Prašek za o.s. 457mg	6				
Prašek za o.s. 457mg	3	16		Prašek za o.s. 457mg	1	SKUPAJ: 540 VSEBNIKOV				
Prašek za o.s. 457mg	2			Prašek za o.s. 600/42,9mg	8					
Prašek za o.s.100mg	3			Prašek za o.s.400mg	2					
Prašek za o.s.100mg	3		Tablete875/125mg	4	12					
Prašek za o.s. gr.	4		Granulat za tablete /1	2						
Tablete 1000mg	4		Tablete 375mg	4			30			
Tablete 625mg	3		Tablete500/125mg	3						
Tablete 1000mg	4		Granulat za tablete /1	3						
Tablete 1000mg	3		Granulat za tablete /1	3						
Tablete375mg	2		Tablete500/125mg	3						
Tablete 375mg	2	Tablete 375mg	3							
Tablete 1000mg	3	Tablete500/125mg	2							
Tablete 375mg	3	Tablete 375mg	2							
Tablete 1000mg	3	Prašek za o.s.400mg	1							
Prašek za o.s. 100mg	9	18	Prašek za o.s.100mg	8	14					
Prašek za o.s.100mg	4		Prašek za o.s.100mg	4						
Prašek za o.s. gr.	3		Tablete 1000mg	1						
Prašek za o.s.100mg	3		Tablete 1000mg	3			12			
Prašek za f.o.s. gr.	4		Tablete875/125mg	7						
Prašek za o.s.100mg	4		Prašek za o.s.100mg	7	8					
Prašek za f.o.s. gr.	3		Tablete 1000mg	4						
Tablete375mg	3		Tablete 625mg	5						
Tablete375mg	3		Tablete 625mg	4						
Prašek za o.s. 457mg	2		Tablete 1000mg	3						
Prašek za o.s.100mg	5	Prašek za f.o.s.100mg	6	20						
Prašek za f.o.s.100mg	1	Prašek za o.s.100mg	1							
Prašek za f.o.s.100mg	6	Prašek za o.s.100mg	3							

Preglednica XVIII: Teoretičen prihranek zaradi optimizacije čiščenja vsebnikov v 3 mesecih proizvodnje

	PREDPISAN POSTOPEK	DEJANSKI POSTOPEK	PRIHRANEK
ŠT. VSEBNIKOV	1334	540	794
ŠT. PORABLJENIH UR ZA ČIŠČENJE	667 h	270 h	397
PORABA VODE	534 m ³	216m ³	318 m ³

7. RAZPRAVA

S pristopom analize tveganj smo v namenski proizvodnji penicilinskih izdelkov proučevali optimizacijo čiščenja proizvodne opreme. Na osnovi odločitvenega drevesa smo izmed proizvodne opreme, izdelkov, učinkovin in analitske metode izbrali reprezentativne kriterije, ki vplivajo na optimizacijo čiščenja. Ti kriteriji so bili:

- oprema,
- učinkovina,
- izdelek,
- analitska metoda.

OPREMA

Kot reprezentativno opremo smo izbrali vsebnik, ker:

- je namenska proizvodna oprema za izdelavo penicilinskih izdelkov,
- se uporablja za izdelavo granulata za tablete in zmesi praškov za peroralne suspenzije,
- se uporablja se v vseh fazah izdelave granulata oz. zmesi praškov za p.o.suspenzije,
- ima največjo stično površino, ki pride v stik z izdelkom,
- se najbolj pogosto čisti.

UČINKOVINA

Zaostanek izdelka smo analizirali na osnovi zaostanka učinkovine. Vsi izdelki vsebujejo amoksicilin in kalijev klavulanat. Kot učinkovino smo izbrali amoksicilin, ker:

- ga vsebujejo vsi izdelki, ki jih zajema optimizacija čiščenja,
- delež amoksicilina je pri vseh izdelkih za 2-14 krat večji kot delež kalijevega klavulanata.

IZDELEK

Izdelke, na katerih smo proučevali čiščenje smo razdelili v dve skupini: v skupino tablete in skupino p.o.suspenzije. Kot reprezentativne izdelke iz teh dveh skupin smo izbrali:

- zmes surovin-grulat za 1000mg tablete, ki vsebujejo največ učinkovine-amoksicilina,

- zmes surovin za zmes praškov za 642,9 mg peroralno suspenzijo (14/1), ki prav tako vsebujejo največji delež učinkovine.

ANALIZNA METODA

Z analizo zaostanka amoksicilina smo želeli določiti količino zaostanka izdelka v vsebniku. Izbrali smo mikrobiološko metodo, in sicer difuzijsko metodo določevanja aktivnosti antibiotikov v agarju. Metoda je:

- enostavna,
- hitra,
- razpoložljiva,
- stroškovno učinkovita.

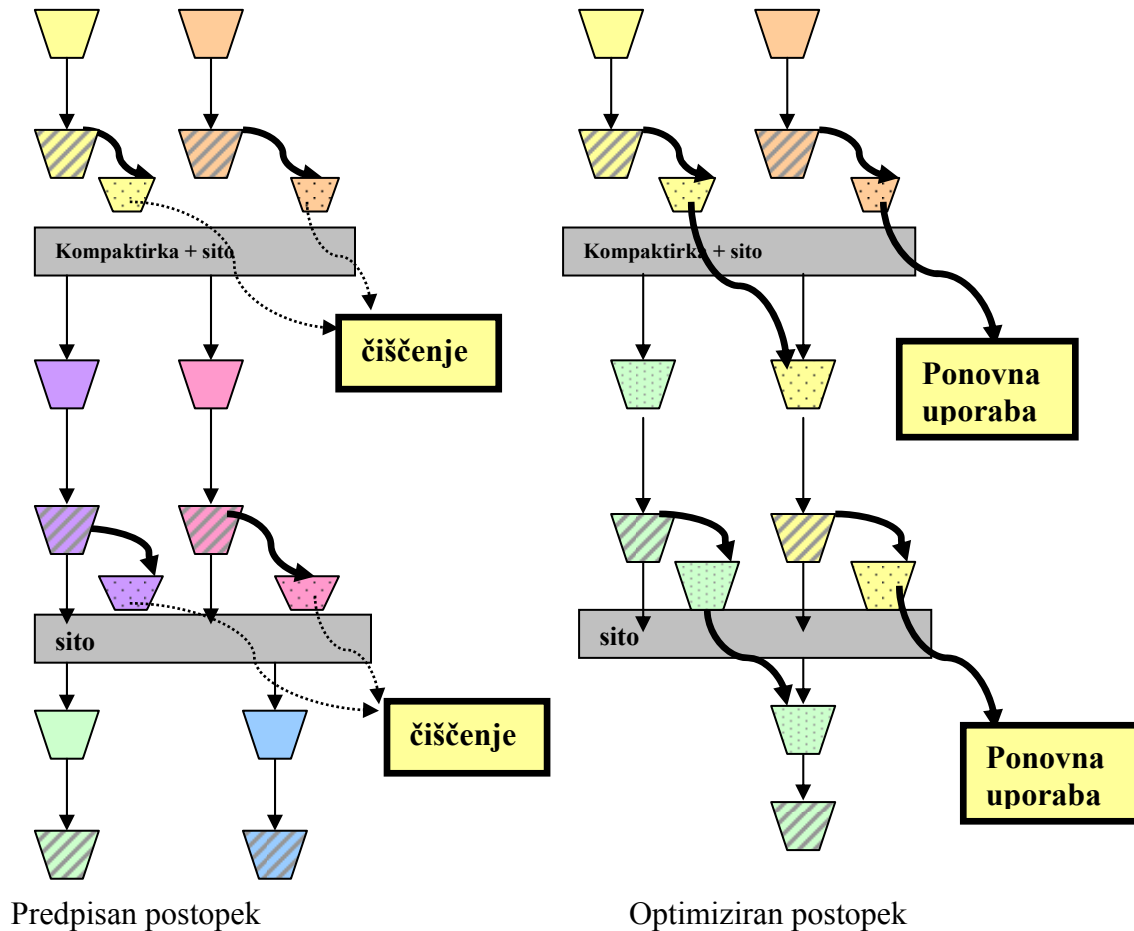
Za proučevanje optimizacije čiščenja je bilo potrebno najprej proučiti predpisan postopek in popisati procese pri čiščenju in uporabi proizvodne opreme.

Proizvodna oprema- vsebnik se uporablja v operacijah pri izdelavi granulata za tablete in zmesi praškov za peroralne suspenzije (slika 8, str. 28). Tehnologija izdelave granulata in zmesi praškov je v osnovi enaka: združevanje surovin v vsebnike, kompaktiranje (pri granulatu za tablete), sejanje in mešanje, tabletiranje oz. polnjenje praškov. Po predpisanem postopku mora v vsako operacijo vstopati čist vsebnik, kar pomeni, da za izdelavo vsake serije granulata za tablete potrebujemo 3 vsebnike, za izdelavo ene serije zmesi praškov za p.o.susp. pa 2 vsebnika. Ko se vsebnik po določeni operaciji izprazni, se mora očistiti po predpisanem čistilnem postopku, ki zagotavlja, da je zaostanek na proizvodnji opremi $<100\mu\text{g}$ amoksicilina / 25cm^2 površine proizvodne opreme.

Za enonamensko opremo, na kateri se izdelujejo izdelki z enako učinkovino, pa je kriterij »očistiti po vsaki uporabi in zaostanek $<100\mu\text{g}$ učinkovine/ 25cm^2 po čiščenju« prezahteven in povzroča daljše čase izdelave ter stroške zaradi čiščenja opreme po vsaki uporabi. Zato smo proučili optimizacijo čiščenja proizvodne opreme, predvsem v smislu zmanjšanja obsega čiščenja vsebnikov med prehodi vsebnikov pri izdelavi skupine izdelkov z isto učinkovino (slika 10, str. 30).

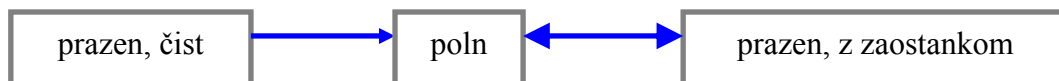
Pri optimiziranem postopku uporabe in čiščenja vsebnikov v posamezne operacije ne vstopajo vedno očiščeni vsebniki, ampak prazni vsebniki, ki so bili že uporabljeni in vsebujejo zaostanek predhodnega granulata oziroma zmesi učinkovin in pomožnih snovi.

Kapaciteta prostora za pripravo granulata oz. praškov zanaša največ 4 serije naenkrat. To pomeni, da se v primeru optimiziranega postopka in polne kapacitete, ko vsebniki prehajajo iz ene serije v drugo, en vsebnik lahko uporabi in izprazni največ trikrat.



Slika 20: Primerjava postopkov čiščenja in uporabe vsebnikov

Pri optimiziranem postopku uporabe in čiščenja torej vsebniki, ki se izpraznijo, prehajajo iz ene serije v drugo serijo. Pri tem se izmenjujejo statusi vsebnika:



Vsebnik, ki se je izpraznil ni čist, ampak vsebuje zaostanek zmesi učinkovin in pomožnih snovi na notranjih površinah.

Postopek čiščenja in uporabe vsebnikov smo optimizirali znotraj skupin izdelkov.

Izdelke smo razdelili na dve skupini:

- ◆ Prvo skupina so granulati za tablete (1000mg, 625mg, 562,5mg in 375mg),
- ◆ Druga skupina so zmesi praškov za peroralne suspenzije (600/42,9mg, 400/57mg, 320/45,6mg, 266,667/38,0mg, 200/50mg, 100/25mg, 100/12,5mg).

Z analizo možnih tveganj čistilnega postopka in njihovih posledic smo ugotavljali, kakšen je vpliv zaostanka predhodnega izdelka v vsebniku na naslednji izdelek, ki se izdeluje v istem vsebniku. Identificirali smo tri nivoje tveganj.

PRVI NIVO TVEGANJ:

Prvi nivo tveganj zajema zaostanek izdelka na notranjih površinah vsebnika. Zaostanek sestavljajo učinkovine in pomožne snovi, ki so lahko za določen izdelek enake ali pa različne. Vzrok tveganja je ponovna uporaba vsebnika po izpraznjenju, posledica tveganja pa je:

- povečanje količine učinkovin v izdelku – neustrezen odmerek,
- povečanje količine pomožnih snovi,
- prisotnost druge pomožne snovi, ki je ni v recepturi za izdelek.

Sledove zaostanka smo analizirali po uporabi vsebnika za izdelavo:

- a) granulata za 1000mg tablete in
- b) praškov za 600/42,9mg peroralno suspenzijo.

Ugotovili smo, da se količina tega zaostanka z večkratno uporabo vsebnika bistveno ne povečuje. Na najbolj kontaminiranem delu vsebnika je po prvi uporabi zaostanek amoksicilina po izdelavi granulata za tablete zanašal 7,7mg/bris, po drugi 9,1mg/ bris, po tretji pa 9,5mg/bris.

Po izdelavi praškov za p.o.susp. pa je po prvi in po drugi uporabi zaostanek znašal 6,1mg amoksicilina /bris (rezultati na strani 39 in 41).

1. POVEČANJE KOLIČINE IČINKOVIN V IZDELKU

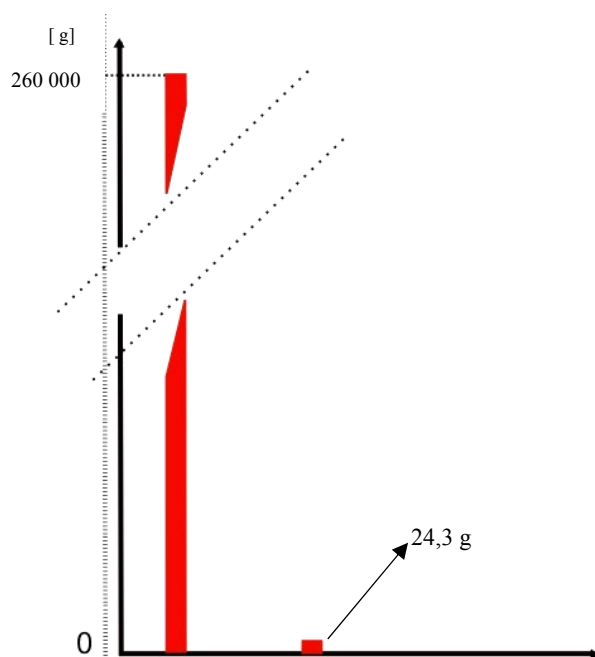
A) Granulat za 1000mg tablete

Zaostanek po izdelavi granulata za tablete znaša od 1,2 do 2,7mg amoksicilina /25cm² površine vsebnika, na najbolj kontaminiranem mestu- tečaji ob tesnilu izpustne lopute, pa 9,5 mg amoksicilina / 25cm² površine vsebnika, po tretji uporabi vsebnika. Zaostanek na najbolj kontaminiranem mestu smo upoštevali kot najslabši primer kontaminacije in na osnovi tega izračunali teoretičen zaostanek amoksicilina v vsebniku. Teoretičen zaostanek na celotno površino vsebnika po izdelavi granulata za tablete znaša 24,3g na vsebnik. Pri optimiziranem postopku uporabe in čiščenja vsebnikov le-ti prehajajo med serijami izdelkov, zato smo proučili, kakšen vpliv ima teoretičen zaostanek na naslednji izdelek, ki se izdeluje v vsebniku z zaostankom predhodnega izdelka.

Največji vpliv izdelka z najvišjim deležem amoksicilina (granulat za 1000mg tablete) je na serijo tablet z najmanjšim deležem amoksicilina, to je serija 375 mg tablet.

Masa serije je 260000g oz. 270000 tablet. Zaostanek 24,3g amoksicilina pomeni 0,0093% povečanje količine amoksicilina na celotno maso serije (slika 21). Količina amoksicilina se v eni tableti poveča za 0,061mg oz. 0,024%.

Ob predpostavki, da je zaostanek homogena zmes vseh sestavin za tablete, pa se glede na 60,9 % vsebnost amoksicilina v granulatu za 1000mg tablete, količina granulata v 260000g seriji za 375mg tablete, poveča za 0,015%.



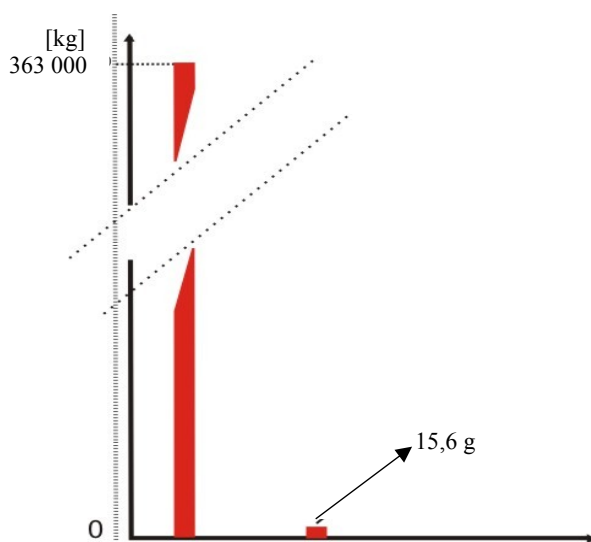
Slika 21: Primerjava količine zaostanka amoksicilina z velikostjo serije zmesi za tablete

Za izračun teoretičnega zaostanka, ki predstavlja najslabši primer, t.j. »worst case«, smo predpostavili, da je celoten vsebnik tako kontaminiran kot tečajji izpustne lopute. Vendar pa predstavlja površina tečajjev le 0,08% celotne površine vsebnika. Zato smo izračunali še realen zaostanek, ki pa je temeljil na zaostanku amoksicilina na notranjih površinah vsebnika, ki predstavljajo 98,8% površine vsebnika.

Realen zaostanek tako zanaša 4,1g amoksicilina na vsebnik po izdelavi granulata za tablete, kar predstavlja 0,0016% povečanje mase amoksicilina na celotno maso serije granulata za 375 mg tablete oziroma 0,0041% povečanje količine amoksicilina na eno tableto. Celotna količina granulata pa se poveča za največ 0,0026% v 260,0kg seriji 375mg tablet.

B) Zmes praškov za 600/42,9mg peroralno suspenzijo

Zaostanek po izdelavi znaša od 0,58 do 1,2 mg amoksicilina/25cm², na najbolj kontaminiranem mestu pa 6,1mg amoksicilina/25cm², po drugi uporabi vsebnika. Teoretičen zaostanek na celotno površino vsebnika tako znaša 15,6g amoksicilina (slika 22). Ugotovili smo, da se največji vpliv pokaže, če je naslednji izdelek (predhodni je zmes praškov za 600/42,9mg peroralno suspenzijo) serija praškov za p.o.susp., ki vsebuje najmanj amoksicilina na 1kg serije. Količina amoksicilina se na en kilogram suspenzije poveča za 0,04g oziroma za 0,040%. Ob predpostavki, da je zaostanek homogena zmes pa ima zaostanek največji vpliv na prašek za p.o.susp., ki se izdeluje v 363kg seriji.



Slika 22: Primerjava količine zaostanka amoksicilina z velikostjo serije zmesi za peroralne suspenzije

Realen zaostanek po izdelavi praškov za peroralne suspenzije pa je 2,1g amoksicilina na vsebnik, kar predstavlja 0,005g oziroma 0,004% več amoksicilina v suspenziji, ki vsebuje najmanj amoksicilina (100mg/1kg praška), celotna količina granulata pa se največ poveča v 363 kg seriji za 0,0014%.

Glede na tako majhne odstotke povečanja količine amoksicilina in na dejstvo, da je dovoljena količina amoksicilina od sprostivni izdelka med 95% in 105% deklarirane vrednosti, (kar pri 375 mg tabletah, ki vsebujejo 250mg amoksicilina, pomeni, da je dovoljena vsebnost med 225mg in 275mg) je zaostanek amoksicilina v vsebniku in tveganje za varnost pacientov le teoretično.

2. POVEČANJE KOLIČINE POMOŽNIH SNOVI OZ. PRISOTNOST DRUGE POMOŽNE SNOVI

Vsi granulati za tablete vsebujejo enake pomožne snovi, razen 375 mg tablete, ki vsebujejo poleg ostalih pomožnih snovi tudi smukec. Količina smukca znaša 2,1% glede na celotno maso zmesi. Pri najslabšem zaostanku celotne zmesi za tablete, ki znaša 39.9 g na vsebnik, bi bil zaostanek smukca 0,8g v naslednjem izdelku. V najmanjši seriji tablet (260kg) znaša zaostanek smukca 0,00031%. Takšen zaostanek nima vpliva ne na varnost oziroma postopek izdelave tablet, ki smukca ne vsebujejo.

Pri praških za p.o.susp. pa se izdelki razlikujejo glede na vsebnost polnila, ki je lahko manitol ali avicel, ter po različnih aromah.

Arome so snovi, ki izboljšajo okus pripravljene suspenzije in se dodajajo v količinah od 0,32-4,3% zmesi za p.o.suspenzije. V primeru najslabšega zaostanka zmesi za p.o.susp., ki znaša 43,7g, bi največji zaostanek arome znašal 1,9g, kar v 363kg seriji pomeni 0,0005% dodatka neke arome k ostalim aromam, ki jih suspenzije vsebujejo.

Polnila se pri praških za p.o.susp. dodajajo v količinah okoli 50 % mase zmesi. Manitol in avicel sta kemijsko popolnoma različni snovi, avicel je mikrokristalna celuloza, manitol pa je polialkohol. V primeru, da je zaostanek homogena zmes surovin za p.o.susp., bi pri 43,7g zaostanku zmesi, zaostanek polnila znašal okoli 22g, kar pomeni 0,0061% v 363kg seriji praškov za p.o.suspenzije. Najmanjše polnjenje suspenzij znaša 7g, in v 7g suspenzije bi bil zaostanek manitola oz. avicela 0,00043g.

Zaostanek torej ne vpliva na proizvodni proces ali na kakovost izdelka.

Avicel je mikrokristalna celuloza, celulozne enote so med seboj povezane z beta 1,4 vezmi, katerih človeški organizem ne more cepiti, manitol pa ne prehaja skozi celične membrane. Tveganje zaradi povečanja količine oz. prisotnosti druge pomožne snovi je zato le teoretično.

Predvideni korektivni ukrepi za zmanjšanje tveganja zaradi zaostanka predhodnega izdelka so pregled notranjosti vsebnika po njegovi izpraznitvi in pred ponovno uporabo. Vsebnik mora biti prazen – brez zaostanka na izpustni loputi, na notranji površinah vsebnika so lahko samo sledovi predhodne zmesi, ki se kažejo v motnosti notranjih površin, količino tega zaostanka smo ovrednotili z analizo brisov in ugotovili, da je količina zaostanka tako majhna, da je tveganje zaradi povečanja odmerka v naslednjem izdelku minimalno. Kljub minimalnemu tveganju, ki ga predstavlja zaostanek, pa moramo določiti, kako dolgo je lahko vsebnik v uporabi brez vmesnega čiščenja. Če gre za neprekinjeno izdelavo lahko vsebnik v proizvodnji uporabljamo 7 dni, nato pa ga očistimo po obstoječem, validiranem čistilnem postopku, vendar pa že sam optimiziran postopek uporabe in čiščenja vsebnikov poteka tako, da se en vsebnik pri izdelavi največ štirih serij izdelka uporabi največ trikrat, nato pa se očisti.

DRUGI NIVO TVEGANJ

Drugi nivo tveganj zajema zaostanek izdelka na kritičnih mestih. Kritično mesto je izpustna loputa, ki je oblikovana tako, da se kljub njenemu odprtju na njej še zdrži določena količina izdelka (sliki 14 in 15 na str. 38). Posledice tega zaostanka bi se prav tako lahko pokazale v povečanju količine tako učinkovin kot pomožnih snovi, katerih vpliv smo obdelali pri 1. nivoju tveganj. Količina tega zaostanka znaša povprečno 23g izdelka (granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije).

Določili smo korektivni ukrep:

- operater po uporabi vsebnika odpre izpustno loputo, s tem zagotovi, da je vsebnik res prazen, nato odstrani zaostanek izdelka na izpustni loputi (s centralnim odsesavanjem).

TRETJI NIVO TVEGANJ

Tretji nivo tveganj pa zajema mikrobiološko kontaminacijo, katere posledica je povečanje števila celokupnih mikroorganizmov in prisotnost patogenih mikroorganizmov.

Mikrobiološka analiza na prisotnost mikroorganizmov, ki jo vključuje validacija čistilnega postopka je pokazala, da je očiščen vsebnik mikrobiološko neoporečen 60 dni, ob standardnih pogojih relativne vlažnosti manj kot 30% in temperaturi prostora 25°C.

Pri optimizirani uporabi vsebnikov lahko vsak vsebnik uporabimo 3x v roku 7 dni pri kontinuirani proizvodnji. Pri tem je v vsebniku zaostanek izdelka, vendar je tveganje zaradi mikrobiološke kontaminacije minimalno, saj so v proizvodnji pogoji dobre proizvodne prakse, kontrolirana vlažnost in temperatura, rast mikroorganizmov pa preprečuje tudi sama učinkovina, ki je antibiotik, ter tehnologija izdelave, ki poteka brez prisotnosti vode.

Korektivni ukrepi za zmanjšanje tveganja mikrobiološke kontaminacije so:

- uporaba vsebnika največ 3x, nato sledi čiščenje in
- standardni pogoji relativne vlažnosti, temperature, rokovanja in shranjevanja vsebnikov.

Primerjava prioritetenih indeksov tveganja-PIR za obstoječ in za optimiziran postopek čiščenja vsebnikov (str.36) pokaže, da se indeks tveganja za napake poveča na račun verjetnosti pojavitve napake, ker vsebnika ne čistimo po vsaki uporabi in je tudi na opremi viden zaostanek. Ta zaostanek smo analizirali in ugotovili, da glede na namensko proizvodnjo izdelkov z enako učinkovino zaostanek nima vpliva na neustreznost odmerka učinkovine oziroma količina celotnega zaostanka ne vpliva na kakovost, varnost in učinkovitost farmacevtskega izdelka.

Indeks tveganja zaradi povečanja količine amoksicilina in mikrobiološke kontaminacije se poveča iz 3 na 6, indeks tveganja zaradi povečanja pomožnih snovi pa iz 2 na 4. Z optimizacijo čiščenja dosežemo prag korektivnih ukrepov za nekritična tveganja, za katere je indeks tveganja 5 (indeks tveganja za kritične napake je 125).

Korektivni ukrepi so :

- vizualni pregled notranjosti vsebnika po uporabi, da zagotovimo, da je le ta res prazen in da vsebuje le zaostanek na notranjih površinah, katerega količino smo opredelili z rezultati analize in je z vidika namenske opreme sprejemljiv,
- odstranitev zaostanka iz izpustne lopute,
- maksimalno 3x uporaba enega vsebnika v roku 7 dni.

OCENA PRIHRANKA ZARADI OPTIMIZACIJE

Po predpisanem postopku izdelave ene serije granulata za tablete potrebujemo 3 vsebnike, podobno velja za praške za p.o. susp., le da je pri teh izdelava za eno operacijo krajša, tako da zahteva le 2 vsebnika. Za izdelavo 2 serij granulata potrebujemo 6 vsebnikov, za praške pa 4. Po optimiziranem postopku pa za izdelavo 2 serij granulata ali praškov potrebujemo le 3 vsebnike (sliki 9 in 10 na str. 29 in 30).

Prihranek vsebnikov smo primerjali glede na predpisan postopek čiščenja in uporabe vsebnikov v 3 mesecih proizvodnje in ugotovili, da se poraba vsebnikov zmanjša za 40 % glede na predpisan postopek. Poraba se zmanjša zaradi možnosti prehoda vsebnikov znotraj skupine izdelkov granulotov za tablete oziroma zmesi praškov za p.o.suspensije, ki ga omogoča optimiziran način čiščenja in uporabe vsebnikov.

Prihranek zaradi optimizacije na letnem nivoju zanaša okoli 30.000€ in vključuje stroške vode in dela operaterja, upoštevati pa moramo še stroške električne energije in prečiščene vode, ki v to oceno niso vključeni.

OCENITEV MOŽNOSTI MANJŠEGA OBSEGA ČIŠČENJA MED IZDELKI RAZLIČNE FARMACEVTSKE OBLIKE, KI SE IZDELUJEJO Z ENAKO TEHNOLOGIJO

Rezultati analize tveganja optimiziranega postopka čiščenja in uporabe vsebnikov med izdelki enake farmacevtske oblike kažejo, da je tveganje zaradi zaostanka izdelka enake sestave s stališča kakovosti, varnosti in učinkovitosti izdelkov zgolj teoretično. Iz tega vidika bi lahko optimiziran postopek čiščenja in uporabe vsebnikov uporabili tudi med izdelki različnih farmacevtskih oblik, ki vsebujejo isto učinkovino.

Poleg tablet in praškov za peroralne suspenzije se v namenskem penicilinskem obratu izdelujejo tudi:

- ◆ mešanice kalijevega klavulanata z amoksicilinom,
- ◆ mešanice kalijevega klavulanata z avicelom,
- ◆ mešanice kalijevega klavulanata s syloidom.

Optimizacijo čiščenja, ki smo jo potrjevali na primeru izdelkov enake farmacevtske oblike, bi lahko uporabili tudi med prehodi za izdelke različnih farmacevtskih oblik:

- med granulati za tablete in praški za peroralne suspenzije, saj so učinkovine povsod enake, izdelki se razlikujejo le po pomožnih snoveh, katerih količina je glede na količino zaostanka amoksicilina prav tako minimalna,
- med mešanicami kalijevega klavulanata z amoksicilinom in granulati za tablete oz. praški za p.o.susp., ter med mešanicami kalijevega klavulanata in avicela / syloida in ostalimi izdelki, saj se mešanice izdelujejo z namenom, da se kasneje uporabijo za proizvodnjo granulata za tablete oz. praškov za peroralne suspenzije.

Optimizacija na takem nivoju v proizvodnji zahteva dodatne logistične aktivnosti in ukrepe, vezane na režim pranja vsebnikov, plan proizvodnje in na dodatne prostore za shranjevanje vsebnikov.

8. SKLEP

S pristopom analize tveganja čistilnega postopka smo potrdili:

1. Uporabnost optimiziranega postopka čiščenja in uporabe proizvodne opreme v namenskem farmacevtskem obratu na primeru najbolj uporabljane proizvodne opreme – vsebnikov. Optimizacijo čiščenja in uporabe vsebnikov smo potrjevali znotraj dveh skupin izdelkov - granulati za tablete in zmes praškov za peroralne suspenzije.
2. Ugotovili smo, da je zaostanek amoksicilina in zaostanek ostalih surovin, ki se zaradi ponovne uporabe vsebnika prenese v naslednjo serijo izdelka iz iste skupine, zanemarljiv in ne vpliva na kakovost, varnost in učinkovitost izdelka, zato je iz tega vidika tveganje zaradi zaostanka učinkovin in pomožnih snovi sprejemljivo. Optimiziran postopek lahko uporabljamo znotraj posameznih skupin izdelkov, ki se izdelujejo z enako tehnologijo, torej znotraj skupine granulati za tablete in znotraj skupine praški za p.o. suspenzije.
3. Optimizacija čiščenja in uporabe vsebnikov po oceni doprinese 40% prihrank časa za čiščenje vsebnikov. Optimizacija zmanjšuje tudi stroške proizvodnje, ki nastanejo na račun čiščenja vsebnikov. Stroški čiščenja zajemajo stroške porabe vode, elektrike, čas operaterja, ki ga porabi za prevoz in pripravo vsebnika na pranje.
4. Glede na dejstvo, da je proizvodnja popolnoma enonamenska v penicilinskem obratu, obstaja v nadaljevanju možnost optimizacije čiščenja med izdelki različnih farmacevtskih oblik, ki pa zahteva dodatne logistične aktivnosti in kapacitetne spremembe v sami proizvodnji. Vendar pa predstavlja analiza tveganja optimiziranega postopka na primeru vsebnika in dveh najbolj pogostih skupin izdelkov dovolj dobro osnovo za nadaljnje aktivnosti pri optimizaciji čiščenja. Nadaljnja optimizacija bi zajemala še ostalo namensko proizvodno opremo: tabletirko, briketirko, kompakirko, sita in polnilne linije.

9. LITERATURA

1. Cvelbar M., Šmid-Korbar J., Budihna M., Farmacevtski zakoniki: Evropska farmakopeja in Formularium Slovenicum z dopolnili; Zdravniški vestnik 72, 2003: 25-26
2. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., New York: McGraw-Hill; 2001: 1143-1169, 1189-1206
3. Varagić V, Milošević M: Farmakologija, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb; 1986: 387-440
4. Krbavčič A: Zdravilne učinkovine – povzročiteljice alergij. SFD Simpozij Alergija in zdravila 1983: 43-56
5. Mutschler E, Derendorf H: Drug Actions Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm, Stuttgart; 1995, 519-528
6. Nogrady T: Medicinal Chemistry, Oxford University Press, New York, 1985:294-301
7. <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>: FDA, Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals, Title 21, Part 211/ published september 29, 1978
8. William E. Hall: Cleaning in the pharmaceutical industry- past, present, and future; Journal of Validation Technology, 14 (No.1), 2007: 42-48
9. Jenkins KM, Vanderwielen A J. Cleaning validation: An overall perspective. Pharmaceutical Technology 18, 1994: 60-73
10. <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>: Federal register, cGMP 21CFR 211.67, Equipment cleaning and maintainance; published september 29, 1978
11. http://www.fda.gov/ora/Inspect_ref/igs/valid.html: Guide to inspections of validation of cleaning processes; issue date 1993
12. Fourman, G.L. and Mullen, M.V., "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations," Pharm. Technol.; 17(4), 1993, 54-60
13. <http://www.fda.gov/CDER/dmpq/cgmpnotes.htm> ; published 1993-2003
14. European Commission: Vol. 4, Annex 15 to the EU Guidelines to Good Manufacturing Practice for medicinal Products for Human and Veterinary Use, Qualification and validation, 2001
15. Pharmaceutical inspection convention: 2004 Recommendation on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-sterile process validation, cleaning validation. Document PI 006-3., Genew, Switzerland; September 2007
16. <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9666.pdf>; issue date 1997
17. Novartis Quality Manual: Cleaning validation: Manufacture of drug products, Module N10.16, Edition 01.
18. U.S. Food and Drug Administration: Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach, Final Report 2004, Department of Health and Human Services; 2004

19. James L. Vesper: Risk assessment and risk management in the pharmaceutical industry, PDA/DHI; 2006
20. <http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/ICHQ9Step4QRM.pdf>; issue date 19.1.2006
21. D. W. Vincent and B. Honeck: Risk Management Analysis Techniques for Validation Programs, Journal of Validation Technology; 2004, Vol. 10, Issue 3, 235-251;