



Возможность совмещения производства стандартных и высокоактивных продуктов – граница принятия решения.

Директор по качеству АО «Акрихин»

20.09.2016

І ВСЕРОССИЙСКАЯ GMP КОНФЕРЕНЦИЯ, г. Ярославль

Высокая степень неизвестности и недостаток знаний в промышленности при планировании процесса защиты от загрязнений.

В настоящее время примерно 25% находящихся в разработке лекарственных препаратов в мире классифицируются, как высоко активные и эта цифра будет расти.

Пример: рост рынка цитостатиков с 64 млрд \$ в 2011 до 104 в 2018.

Практически в очень многих компаниях данная тема остро актуальна:

- ряд препаратов разных фармакотерапевтических групп производится на одном и том же оборудовании и в одних и тех же помещениях.
- Необходимо решать вопросы по поводу возможности производства новых препаратов.
- Многие компании идут на аутсорсинг по стратегическим/экономическим причинам-рост предложений по контрактному производству.

Вопрос совмещенного и выделенного производства напрямую связан с темой кросс-контаминации.

Какими руководствами устанавливаются требования к предотвращению КК.

Глава 3 и 5 Российских Правил GMP (утв. Приказом 916 от 14.06.2013)

Правила GMP Евразийского экономического союза (проект)

Глава 3 и 5 EU GMP (действует с 1 марта 2015)

Часть III

Руководящие указания по установлению пределов допустимого воздействия для их использования в оценке рисков при производстве медицинских продуктов на совмещенных мощностях, действует с 1 июня 2015 г.

ISPE “Risk MaPP”(Risk based Manufacturing of Pharmaceuticals Products” A Guide to Managing Risks Associated with Cross-Contamination”.

Однако, вызывает озабоченность, что в руководствах всего мира до недавнего времени подход к классификации и необходимости выделенного производства носил неясный характер.



Консервативный подход:

Отдельные компании продолжают использовать консервативный подход для сложившихся исторически категорий продуктов:

«Черный список»

Сильно сенсibiliзирующие продукты

Биологические продукты (например, из живых микроорганизмов)

Радиофармацевтические препараты

«Серый список»

Цитотоксины, цитостатики, онколитики

Антибиотики

Стероиды

Половые гормоны

Пептидные гормоны

Простогландины

Опιοиды

Иммуносупрессоры



Ряд инспекций, например, инспекция ЮАР сохраняет консервативный подход.

Бразильская инспекция ANVISA допускает производство, например, гормонов, компаниями при условии всех валидаций в исключительных случаях, таких, как война, пожары, наводнения.

Риск случайной перекрестной контаминации, возникающий в результате неконтролируемого распространения **пыли, газов, паров, аэрозолей, генетического материала или организмов от активных веществ, других исходных материалов и продуктов в процессе обработки, от остатков на оборудовании и с одежды операторов**, должен быть оценен.

Степень риска зависит от природы контаминирующего материала и контаминируемой продукции.

Результат процесса управления рисками для качества должен являться основанием для определения необходимости и уровня, до которого помещения и оборудование должны быть выделены для конкретного лекарственного средства или группы лекарственных средств. Уровень выделения может варьировать от специально выделенных частей, контактирующих с продуктом, до выделения всего производства.

Должны быть предусмотрены по результатам анализа рисков

- Технические меры
- Организационные меры



<http://www.eurasiancommission.org>

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter_5.pdf

- Провал в адекватной очистке оборудования
- Частички от других источников
- Передвижение людей, перепутывание в оборудовании, перепутывание в материалах, через системы технического обеспечения и т.д.

Причины кросс контаминации:

- Слабая система
- Плохой дизайн оборудования
- Ошибки

Что такое PDE?

PDE Permitted Daily Exposure (ADE, ADI)- ключевой показатель, который подтверждает оценку контроля контаминации.

Токсикологический критерий:

основан на том, чтобы пациент не получил кросс контаминанта в количестве больше, чем допустимая суточная доза для приема внутрь.

Расчет основан на NOEL No Observed Adverse Effect Level-характеризуется отсутствием наблюдаемого отрицательного воздействия у подопытного млекопитающего, выводится из результатов токсикологических исследований на лабораторных животных.

$$PDE_3 = NOAEL \times SBW / (F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5 \times F_A)$$

SBW-стандартный вес пациента, принимается 50 кг

F-различные факторы

Что дальше делать с PDE??

PDE  **Риск анализ** 

Организационные и технические мероприятия

SAFETY DATA SHEET (SDS) или по-другому MATERIAL SAFETY DATA SHEET (MSDS) данные по OEL (Occupational Exposure limit).

Обычно анализ данных включает комбинированную оценку OEL и PDE.

OEL: (предел вредного воздействия на рабочем месте /предельно допустимая концентрация в $\text{мкг}/\text{м}^3$) максимально допустимая ежедневная средняя концентрация АФИ во вдыхаемом воздухе для человека, которая может поглощаться без какого-либо вреда для здоровья.

OEB: (диапазон воздействия на рабочем месте) Объединение зон подобных OEL, чтобы упростить определение стратегий защиты от загрязнений.

Знание OEL всегда важно на первоначальном этапе определения необходимости выделения препарата и на этапе проектирования помещений и выбора оборудования.

Контрольные границы включают оценку токсичности и вредного воздействия.



Каждый препарат имеющийся в линейке и новый должен пройти комплексную оценку.

1. Нужно провести комплексную индивидуальную оценку препарата*.

2. Нужно провести оценку каждого вновь вводимого в производственную линейку продукта:

Ответы на вопросы:

- воздействие на новый продукт текущих продуктов
- воздействие нового продукта на текущие продукты
- оценку активного компонента (опыт и экспертиза) и OEL
- необходимость выделения оборудования или процесса в целом
- влияние на производственную среду
- необходимые процедуры и тренинги персонала

Нужно оценить для каждой новой АФИ токсичность и активность и определить категорию (установить границы).

По результатам оценки рисков принимается решение о выделении.

Соединение обычно классифицируется как высоко активное, если:

- Оно имеет OEL $\leq 10\mu\text{g}/\text{m}^3$
- Суточную терапевтическую дозу $\leq 1\text{mg}$ в день
- или если 1 мг/кг/день вызывает серьезную токсичность у лабораторных животных
- инновационные соединения с неизвестной активностью или токсичностью
- фармакологическая активность ингредиента, обладающего высокой селективностью (возможностью воздействовать на специфические рецепторы или ингибировать специфические ферменты) и/или потенциально вызывающих рак, мутации, дефекты развития или репродуктивной функции при применении в малых дозах.

Такие препараты чрезвычайно эффективны при лечении пациента, но несут определенные вопросы для их производителя:

- Может ли быть защищен персонал и окружающая среда
- Может ли быть продемонстрировано, что контаминация других продуктов находится под контролем
- Удовлетворены ли ожидания клиентов и/или контрольно-надзорных органов по поводу полного или частичного выделения.

Данные, требуемые для идентификации риска кросс контаминации (включает установленные значения PDE и пределы валидации очистки)

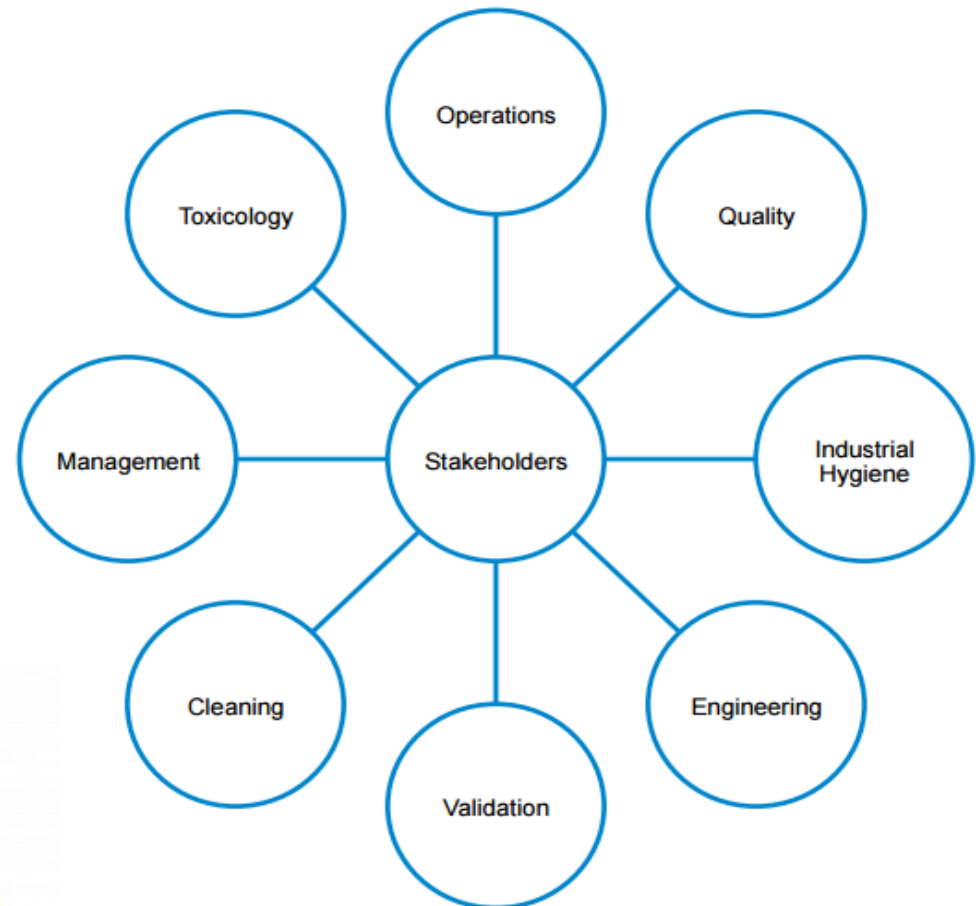
Наименование	Данные	Комментарии\ссылка на источник
Продукт		
Зона производства		
Производственная цепочка		
Наименование АФИ		
Форма выпуска, дозировка		
Минимальная терапевтическая доза		
Максимальная терапевтическая доза		
PDE\ADE		

Данные, требуемые для идентификации риска кросс контаминации (включает установленные значения PDE и пределы валидации очистки)

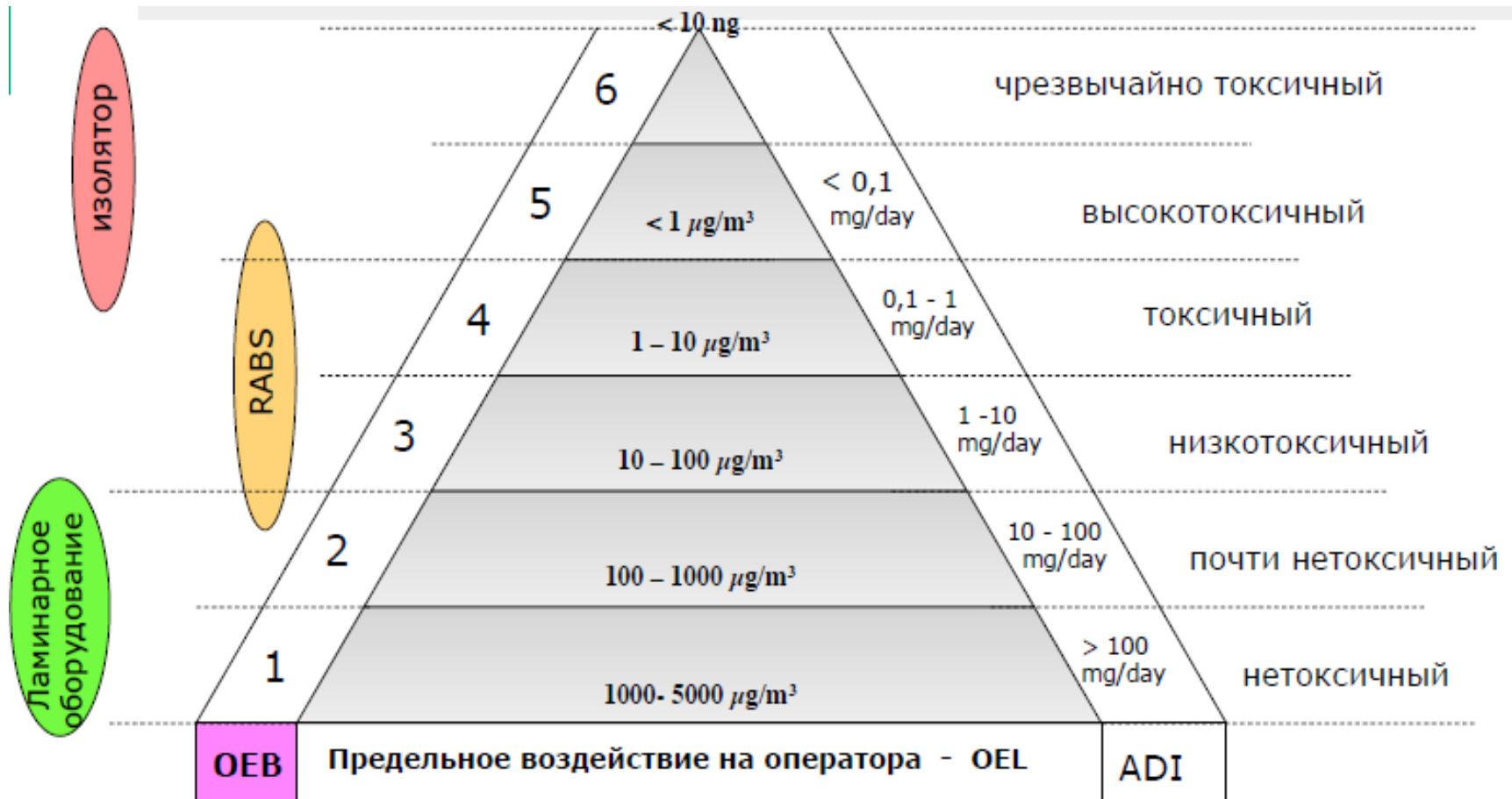
OEL		
NOAEL\LOAEL		
LD ₅₀		
F1		
F2...		
Генотоксичность		
Канцерогенность		
Репродуктивность и развивающаяся токсичность		
Сенсибилизирующий потенциал		
Прочие токсикологические данные		
Растворимость в воде		
Растворимость в чистящих веществах		
Специфичность при очистке		

Возможный состав группы экспертов для оценки:

- Обеспечение качества (QA)
- Охрана труда (EHS)
- Медицинский отдел
- R&D (если применимо)
- Эксперт по токсикологии
- Эксперт по валидации
- Контрактный партнер (если применимо)
- Консультанты
- Проектировщики



Сочетание категорий защиты (человека и продукта)- кроссфункциональное взаимодействие EHS и GMP.

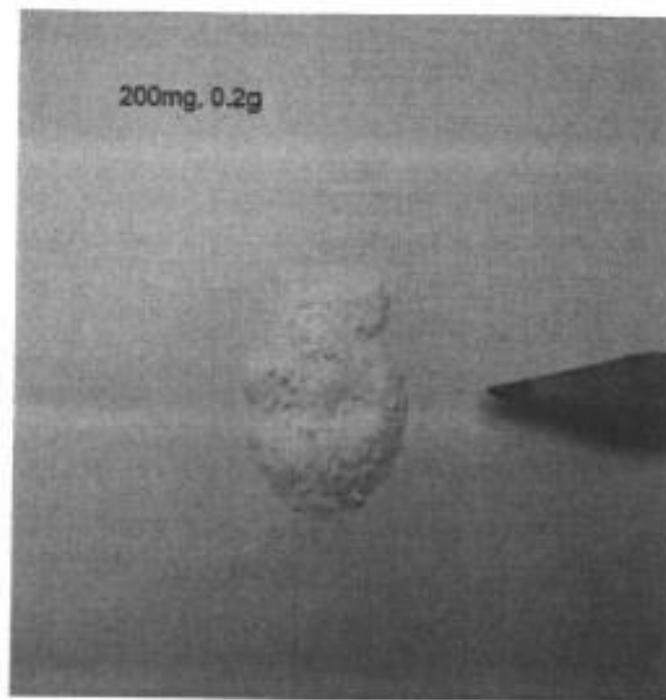
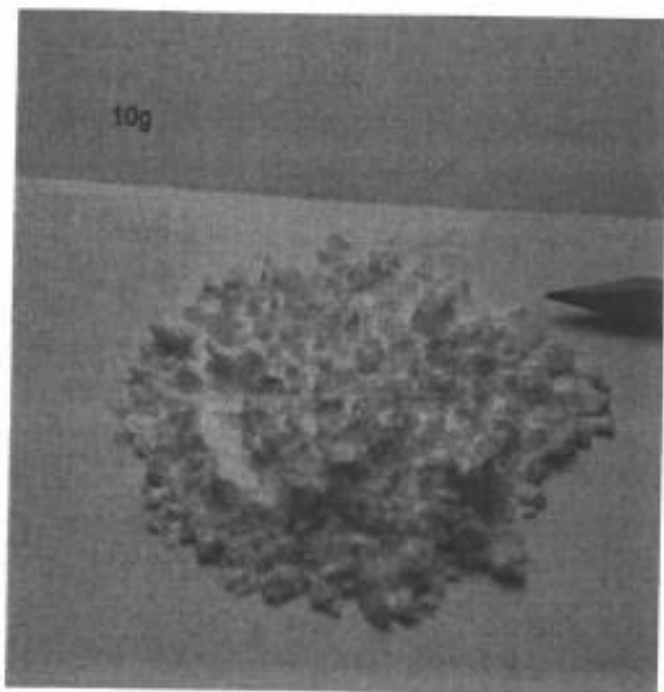


OEB – Диапазон воздействия на рабочем месте | OEL – Предельное воздействие на оператора | ADI - Допустимая суточная доза вещества

Пределы допустимого переноса (МАС).

Очистка – мера по снижению риска.

Пределы допустимого переноса остаточных количеств повсеместно используются при валидации очистки, при нормировании выбирается наиболее строгий.



Стакан или песчинка??

В компаниях могут использоваться различные подходы к расчету MAC:

1. В следующем ЛС допускается доза не более 0,1% суточной терапевтической дозы предыдущего препарата.
2. Не более 10 частей предыдущего препарата может содержаться в 1 млн частей следующего ЛС (10 ppm).
3. Значение MAC с использованием критерия PDE.

Первые два не основаны на токсикологическом знании продукта.

Третий критерий основан на знании PDE (или ADE\ADI\TTC).

$MAC = PDE \times MBS \setminus LDD$

PDE точно характеризует продукт, чем просто ярлык «гормон», «стероид», «цитотоксин». От PDE в дальнейшем зависит определение риска контаминации и уровня внедренного контроля его предотвращения (через дизайн помещений либо оборудования). Как правило, вышеперечисленные категории и имеют весьма низкий PDE.

! Полезно сравнение MAC, рассчитанного по PDE и старыми способами. При валидации должен остаться подход применения наиболее строгого.

Влияние на продукты

Влияние на окружающую среду (производственную и отходы)

Влияние на человека (пациент и оператор)

Степень сложности выделения зависит от:

ОЕЛ, лекарственной формы, степени разбавления другими компонентами

Объема серии, степени вмешательства оператора

! В каждом случае решение индивидуально. Нет стандартного решения, подходящего ко всем случаям.

Некоторые технические меры – вопрос времени и денег. Поэтому, выводом оценки может быть и отказ от производства препарата.



Типовой подход:

1. Первичное выделение. Оборудование закрытого типа (защита от оператора и производственной окружающей среды). Обычно снабжено CIP или WIP и одноразовыми\выделенными частями для производственных манипуляций.
2. Вторичное выделение. Включает также обособленное производственное помещение.
3. Третичное выделение. Абсолютно выделенное под продукт. Включает отдельные помещения, контроль входа, HVAC без рециркуляции, двойной HEPA на вытяжке, каскад давления (запирание в производственной комнате), обращение с отходами и их сегрегация, обработка операторов и их строгая система технологической одежды.

Полезные документы-руководства ISPE.



Компания должна уметь подготовить подход и продемонстрировать, что:

- Данный вопрос управляется в фармацевтической системе качества.
- Установить теоретические и практические подходы к предотвращению риска перекрестной контаминации.
- Уметь определять и устанавливать Пределы допустимого переноса остаточных количеств (МАС).
- Знать токсикологические характеристики своих продуктов: Пределы допустимого ежедневного воздействия (PDE/ADE) и класс опасности по OEL (предел вредного воздействия на рабочем месте). Каждая молекула в сочетании с каждой ситуацией требуют индивидуальной оценки!
- Включить данную тему в свое внутреннее обучение.

Задача производителя: точно знать характеристики АФИ и управлять рисками кросс-контаминации.

! В компании должна быть установлена ответственность за кросс-контаминацию

1. Готова ли российская ментальность к гибкому подходу на основе токсикологических характеристик и анализа рисков.
2. Необходима организация обучения по предотвращению кросс-контаминации и связанном с этим подходом к валидации очистки, возможным решениям по техническим и организационным мерам.
3. Для новых препаратов необходима приблизительная инвестиционная оценка, что является более достижимым: производство на совмещенных линиях со всеми мерами либо организация выделенного производства.



Необходимость обучения.

Ключевой фактор успеха: экспертные знания и тренинги для следующих категорий сотрудников:

- участники разработки проекта по выделению \совмещению помещений, оборудования и производственного процесса
- участники дальнейшего коммерческого трансфера, производства, валидации



Ученые, инженеры, обеспечение и контроль качества, валидаторы, уполномоченные лица, высший менеджмент, операторы (производство, очистка оборудования, проведение визуального контроля, переодевание, поведение и т.д.).

Инспекторы



акрихин

Люди заботятся о Людях

Спасибо за
внимание!