

Zyski i poprawa jakości gwarantowane po wdrożeniu elektronicznego zapisu czyszczenia do rejestrowania procesu czyszczenia



Monika Wolańczyk
Starszy specjalista ds. walidacji

Łukasz Stangrecki
Kierownik Projektu Introl Automatyka

Elektroniczny zapis czyszczenia (Electronic Clean Record, ECR) gwarantuje dużo lepsze **spełnianie wymagań prawnych EU GMP i wysoki poziom korzyści dla wytwórcy farmaceutycznego** (rysunek 3).

Przykłady elektronicznych zapisów z produkcji, takie jak elektroniczny zapis wytwarzania serii produktu leczniczego lub pakowania (Electronic Batch Records, EBR) i elektroniczny zapis historii urządzeń (Electronic Device History Records, EDHR), potocznie nazywany dziennikiem pracy urządzenia, wykorzystywane są do rejestrowania procesu produkcji lub pracy urządzeń produkcyjnych. Umożliwiają one lepszą kontrolę procesów wytwarzania i pakowania, automatyzują zbieranie danych procesowych i dostęp do historii pracy urządzeń w trakcie produkcji. Zbierane w ten sposób dane dostarczają informacji o stanie zaawansowania przebiegu procesu, jego zgodności ze specyfikacjami i przyjętymi standardami. Wyniki procesu produkcji dostępne są w czasie rzeczywistym i po zakończeniu procesu produkcji. Jest to szczególnie ważne dla osób wykwalifikowanych, by w procesie certyfikacji serii produktu mogły z wysokim stopniem pewności i w oparciu o raporty z analizy danych potwierdzić zgodność procesu wytwarzania z wymaganiami GMP.

Raportowanie elektroniczne wspiera osoby wykwalifikowane w decyzjach dotyczących zwolnienia, odrzucenia serii, bądź przekazania produktu do kwarantanny i wszczęcia dochodzenia w związku z zarejestrowanymi odchyleniami. Czas takiego dochodzenia jest znacznie zredukowany, dzięki możliwości szybkiego odniesienia się do danych historycznych pozwalających na wyznaczenie trendu.

Rejestracja parametrów procesowych i jakościowych w EBR nie wymaga obecności wysoko zautomatyzowanych linii produkcyjnych. Wykorzystując tablety do rejestrowania przebiegu procesu, dostarczane dane są analizowane i wizualizowane metodami statystycznymi, takimi jak próbkowanie, wartości średnie, estymatory odchylenia standardowego, histogramy czy wykresy trendów, w zależności od potrzeb. Istotne jest również to, że operatorzy i nadzór produkcji mogą na bieżąco śledzić parametry i wskaźniki jakości procesu produkcji.

Dziś jednak chciałabym zwrócić uwagę na jeszcze jeden ważny proces, który warto i należy w podobny sposób rejestrować jak proces wytwarzania i pakowania. Mowa tu o procesie czyszczenia.

Popraw zgodność z EU GMP

W 2015 r. weszły nowe wymagania dotyczące obowiązku wdrożenia zarządzania ryzykiem zanieczyszczeń krzyżowych. W wymaganiach EU GMP znalazły się m.in. zapisy o kontroli tego ryzyka poprzez zaprojektowanie procesów oraz wdrożenie odpowiednich środków technicznych i organizacyjnych.

Rozdział 5. Produkcja

5.19. Zapobiega się zanieczyszczeniu krzyżowemu, zwracając uwagę na projektowanie pomieszczeń i urządzeń, tak jak określono w rozdziale 3, odpowiednio projektując procesy i wdrażając środki techniczne i organizacyjne, łącznie ze skutecznymi i powtarzalnymi procedurami czyszczenia, niezbędne dla kontroli ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.

W rozdziale 5. Produkcja, pkt 5.21, zał. 2, rozp. MZ z 19 listopada 2015 r., w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania z późniejszymi zmianami, jednym ze środków organizacyjnych kontroli ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych jest opracowanie szczegółowych formularzy zapisu z procesu czyszczenia oraz stosowanie etykiet statusu na urządzeniach (np. brudne po, czyste). Niezwykle istotny jest również zapis prawny, który został utrzymany w Aneksie 15, a dotyczy odstępów czasu pomiędzy zakończeniem procesu wytwarzania a rozpoczęciem procesu czyszczenia (Dirty Holding Time) oraz maksymalnym czasem od zakończenia procesu czyszczenia a ponownym użyciem do produkcji urządzenia oraz części formatowych (Clean Holding Time – ważność procesu czyszczenia).

Aneks 15

10.8. Podczas walidacji czyszczenia należy wziąć pod uwagę odstęp czasu między wytwarzaniem i czyszczeniem, a także czyszczeniem i ponownym użyciem, aby określić maksymalny dopuszczalny odstęp czasu między tymi działaniami.

O ile pierwsze wymaganie może być zarejestrowane w formie załączników poświęconych procesowi czyszczenia, które są wypełnione w wersji papierowej, a następnie załączane do zapisu wytwarzania serii, o tyle przy liniach wieloproduktowych i częstych przebrojeniach drugi parametr jest identyfikowany przed rozpoczęciem wytwarzania kolejnej serii tego samego produktu lub innego produktu, ale o tym samym kształcie lub gramaturze. Do śledzenia Clean Holding Time używane są rejestry procesów czyszczenia części formatowych, dzienniki pracy urządzeń oraz karty czyszczenia pomieszczeń. Automatyzacja w formie aplikacji rejestrującej dane, która jest zintegrowana z elektronicznym zapisem czyszczenia (ECR), skracza czas operacji. Elektroniczny zapis czyszczenia po pomyślnym zakończeniu sekwencji operacji procesu czyszczenia drukuje kod paskowy dla części formatowych, urządzeń i dla

Rozdział 5. Produkcja

5.21. Wynik procesu Zarządzania Ryzykiem Jakości powinien być podstawą do określenia zakresu środków technicznych i organizacyjnych, które są niezbędne do kontroli ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Środki te obejmują co najmniej:

(...)

Środki organizacyjne:

(...)

8) opracowanie szczegółowych formularzy do prowadzenia zapisów z czyszczenia, aby zapewnić, że wykonano całkowite czyszczenie zgodnie z zatwierdzonymi procedurami oraz stosowanie etykiet statusu czyszczenia na urządzeniach i pomieszczeniach produkcyjnych.

pomieszczeń. Na koniec generuje zapis końcowy procesu (rysunek 1). Wprowadzenie etykiet z kodem paskowym lub QR wspiera identyfikację części dopuszczonych do użycia. W celu poprawnego zarządzania ważną jest w aplikacji możliwość generowania listy części formatowych lub urządzeń, które wymagają ponownego czyszczenia. Pomaga to optymalizować harmonogram produkcji.

Elektroniczny zapis wytwarzania lub pakowania serii poprzez wczytywanie kodów części formatowych, etykiet statusowych pomieszczeń oraz urządzeń w sposób dokładny i szybki będzie weryfikował prawidłowość tych danych z instrukcjami systemowymi, a także zamieszczał je w dokumentacji wytwarzania na etapie przygotowania urządzeń oraz pomieszczeń do produkcji.

Rejestruj proces czyszczenia w czasie rzeczywistym

O ile wymaganie szczegółowych formularzy w kontroli ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych, potwierdzających prawidłowość kolejności sekwencji operacji czyszczenia w przypadku procesu czyszczenia (Clean in Place) w pełni automatycznego czy półautomatycznego, nie nastęrcza większych trudności, o tyle wiedząc, jakie panują warunki w myjni, trudno o dostarczenie papierowych formularzy, które wypełnione zostaną podczas mycia ręcznego. Dokumentując proces w wersji papierowej, tracimy na szczegółowości takiego dokumentu w przypadku najbardziej trudnego pod względem powtarzalności czyszczenia ręcznego. Powstaje pytanie: myć czy pisać?

Aneks 15

10.5. Dla wszystkich procesów czyszczenia należy przeprowadzić ocenę, mającą na celu określenie wpływu zmiennych czynników na skuteczność i wynik czyszczenia, np. personelu, szczegółowości zapisów procedur dotyczących m.in. czasu płukania. W przypadku zidentyfikowania zmiennych czynników w badaniach walidacji czyszczenia należy zastosować najgorszy przypadek.

Rozwiązaniem jest tablet odporny na warunki panujące w myjni i wdrożenie elektronicznego zapisu czyszczenia. Zgodnie z zaprojektowanymi przez technologa krokami procesu czyszczenia, dzięki zastosowaniu sterowania zaworami i rejestrowaniem przepływu wody, uzyskujemy lepszą kontrolę nad prowadzonym procesem czyszczenia. W kolejnych sekwencjach procesu możemy zamieszczać na ekranie rysunki lub zdjęcia z kierunkiem i sposobem czyszczenia danych części formatowych. Optymalizujemy w ten sposób zużycie wody, potwierdzamy prawidłowe przygotowanie roztworu środka myjącego, odpowiednią ilość użytej wody i zadany czas płukania, czym potwierdzamy prawidłowość przeprowadzonego procesu czyszczenia. Rozwiązanie prezentowane na rysunku 1 w pełni spełnia wymagania prawne punktu 10.5 aneksu 15 rozp. MZ w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

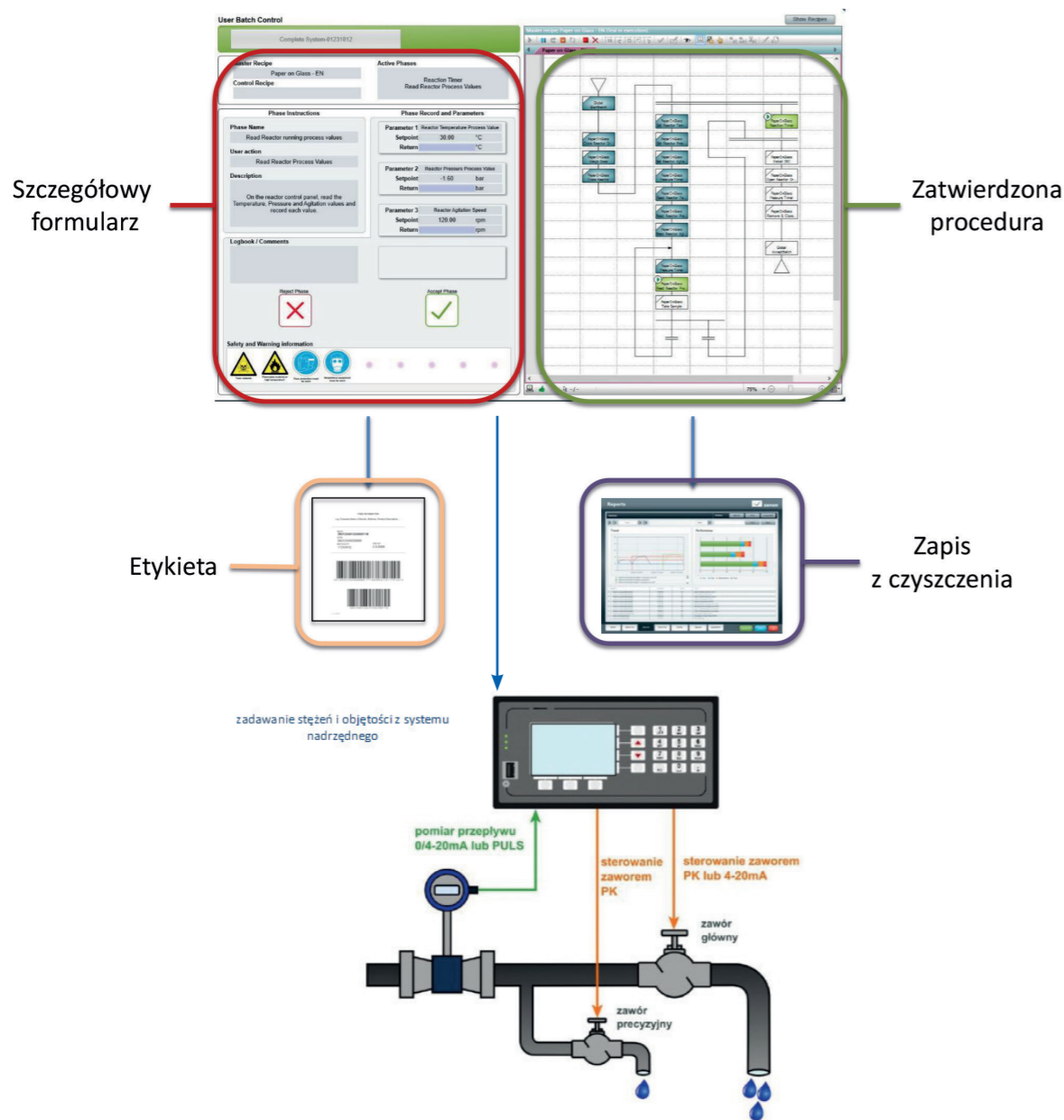
Obniż ryzyko procesów czyszczenia ręcznego

Czyszczenie ręczne zaliczane jest do tych najmniej powtarzalnych z powodu tzw. czynnika ludzkiego. Bardzo częste szkolenia, częste i niezapowiedziane kontrole, a także pobieranie wymazów kontrolnych dostarczają wystarczających dowodów na potwierdzenie skuteczności czyszczenia ręcznego.

Aneks 15

10.15. W przypadku czyszczenia ręcznego należy potwierdzić skuteczność czyszczenia z określoną i uzasadnioną częstotliwością.

Warto jednak wykonać kalkulację, ile sprzętu wymaga w skali działu czyszczenia ręcznego oraz ile czasu poświęcamy na czyszczenie części formatowych i jakie środki zaangażowane są przy wykonywaniu wyżej wymienionej kontroli skuteczności czyszczenia. Śledzenie tych parametrów w stosunku do kosztów inwestycji pozwoli wykazać, jakie korzyści udało się uzyskać dzięki wdrożeniu opisanej automatyzacji. Udokumentowana poprawa skuteczności czyszczenia przy prawidłowo zaprojektowanych i zwalidowanych instrukcjach czyszczenia zapewnia brak źródła zanieczyszczeń mikrobiologicznych i fizykochemicznych w produkcie leczniczym oraz ewentualnych strat związanych z odrzuceniem serii lub wycofaniem produktu z rynku z powodu niespełnienia wymagań specyfikacji produktu końcowego.



Rysunek 1. Układ sterowania zintegrowany z elektronicznym zapisem czyszczenia ECR (źródło: Paweł Szuba, ISPE Forum Walidacji Czyszczenia. Instrukcje czyszczenia zgodnie z GMP – parametryzacja procesów. Warszawa, 09-10 marca 2016 r.)

Usprawnij doskonalenie procesów czyszczenia

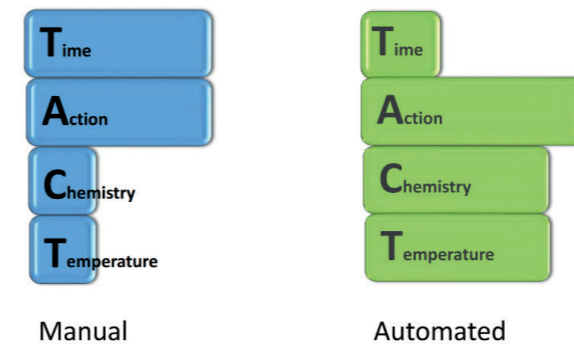
Doskonalenie instrukcji czyszczenia jest ściśle powiązane z parametryzacją procesu czyszczenia. Jest to niezbędne zarówno do walidacji, jak i monitorowania skuteczności procesu. Zapisy parametrów czyszczenia i ich analiza statystyczna pozwala spełnić wymaganie prawne o obowiązku okresowego sprawdzania skuteczności czyszczenia.

Rozdział 5. Produkcja

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

Parametry procesu czyszczenia, takie jak czas (t), czynniki mechaniczne (A), czynniki chemiczne (C) i temperatura (T), odgrywają podstawową rolę w procesie mycia i są ze sobą ściśle powiązane. Oprócz nich wymieniane jest tzw. pokrycie (Coverage, C). Na pokrycie wpływa stopień chropowatości oraz materiał powierzchni, która ma być myta. Spotykamy też w opracowaniach parametr S (Soil) dotyczący charakteru chemicznego zanieczyszczenia i grubości jego warstwy.

Zmiana jednego z parametrów pociąga za sobą odpowiednią zmianę kolejnych parametrów, np. podnoszenie temperatury wody w wielu procesach skraca czas trwania procesu czyszczenia i/lub obniża stężenie detergentów, które należy zastosować do mycia. Zwiększenie stężenia środka myjącego może skrócić czas cyklu. Żaden z tych parametrów nie może mieć wartości zero. Stosując np. wysoką temperaturę, wysokie stężenie środków myjących oraz wysokie ciśnienie, nie umyje się powierzchni, jeśli czas będzie zerowy. Będzie to oznaczać, że nie wykonaliśmy czynności mycia.



Rysunek 2. Podstawowe parametry procesów czyszczenia (źródło: Kristina Wesley, Innovative Techniques for Effective Cleaning of Time Release Polymers and Color Coating)

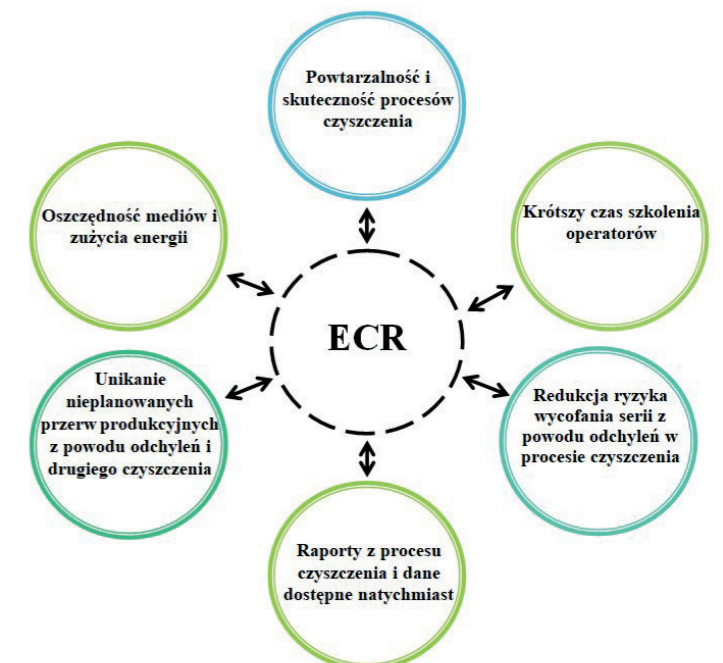
Przy prawidłowym doborze parametrów i ustaleniu prawidłowych limitów na poszczególnych etapach procesu czyszczenia wdrożenie ECR zapewnia, że parametry procesowe procesu czyszczenia, ze szczególnym uwzględnieniem czyszczenia ręcznego, utrzymywane są w prawidłowych limitach. Dane i sekwencje zdarzeń na poszczególnych etapach czyszczenia są

rejestrowane w czasie rzeczywistym. Mogą być monitorowane i sprawdzane bez opóźnień z odpowiednią częstotliwością.

Przy przekroczeniu dopuszczalnych limitów i wystąpieniu innych ograniczeń operacyjnych generowane są alerty i alarmy. Elektroniczny zapis czyszczenia (ECR) jako załącznik do EBR stanowi dokładną i wiarygodną podstawę przy certyfikacji serii dla osoby wykwalifikowanej. Zapisy zawierają wiedzę o procesie czyszczenia i stanowią bardzo dobry punkt wyjściowy dla technologów procesu do przeglądów procesu czyszczenia i projektowania nowych instrukcji czyszczenia dla nowych produktów lub doskonalenia już wdrożonych (rysunek 3).

Podsumowując, wdrożenie elektronicznych zapisów czyszczenia ECR przynosi zysk dla wytwórcy produktów leczniczych, ponieważ:

- osiąga dużo lepszą zgodność z wymaganiami prawnymi EU GMP, które obowiązują w zakresie rejestrowania procesu czyszczenia, ze szczególnym uwzględnieniem czyszczenia ręcznego,
- zyskuje bazę wiedzy o procesie czyszczenia, która pozwala potwierdzić powtarzalność procesu czyszczenia i projektować nowe, a także doskonalic procesy czyszczenia już wdrożone,
- obniża koszty i skraca czas poświęcany na potwierdzanie skuteczności procesów czyszczenia ręcznego oraz szkolenie operatorów,
- redukuje ryzyko odrzucenia lub wycofania serii produktu leczniczego z powodu odchyłań w procesie czyszczenia,
- eliminuje w znacznym stopniu przerwy w produkcji z powodu odchyłań w procesie czyszczenia i konieczność ponownego czyszczenia w ramach działań CAPA,
- zmniejsza koszty mediów i zużycia energii, a przez to obniża koszty wytwarzania serii.



Rysunek 3. Korzyści z wdrożenia elektronicznego zapisu czyszczenia (Electronic Clean Records, ECR).