

VYSOKÁ ŠKOLA BÁŇSKÁ – TECHNICKÁ UNIVERZITA OSTRAVA
EKONOMICKÁ FAKULTA

KATEDRA PODNIKOHOSPODÁŘSKÁ

Optimalizace programu mikrobiologického monitoringu

Microbiological Monitoring Program Optimization

Student: Mgr. Aneta Hynková

Vedoucí bakalářské práce: doc. Dr. Ing. Pavel Blecharz

Ostrava 2014

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Ekonomická fakulta
Katedra podnikohospodářská

Zadání bakalářské práce

Student: **Mgr. Aneta Hynková**
Studijní program: B6208 Ekonomika a management
Studijní obor: 6208R020 Ekonomika podniku
Specializace: 02 Ekonomika podniku
Téma: **Optimalizace programu mikrobiologického monitoringu
Microbiological Monitoring Program Optimization**

Zásady pro vypracování:

1. Úvod
 2. Teoretické základy řízení kvality, environmentu a mikrobiologického monitoringu
 3. Charakteristika farmaceutické společnosti a analýza programu mikrobiologických monitoringů v rámci řízení kvality
 4. Návrh řešení optimalizace procesu monitoringu
 5. Závěr
- Seznam použité literatury
Seznam zkratk
Prohlášení o využití výsledků bakalářské práce
Seznam příloh
Přílohy

Seznam doporučené odborné literatury:

- BLECHARZ, Pavel. *Základy moderního řízení kvality*. Praha: Ekopress, 2011. 122 s. ISBN 978-80-86929-75-0.
- SUCHÁNEK, Petr. *Kvalita jako faktor konkurenceschopnosti podniku*. Brno: Masarykova univerzita, Ekonomicko-správní fakulta, 2011. 132 s. ISBN 978-802-1056-886.
- VEBER, Jaromír. *Management kvality, environmentu a bezpečnosti práce: legislativa, systémy, metody, praxe*. 2. vyd. Praha: Management Press, 2010. 359 s. ISBN 978-80-7261-210-9.


Formální náležitosti a rozsah bakalářské práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

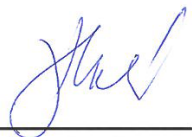
Vedoucí bakalářské práce: **doc. Dr. Ing. Pavel Blecharz**

Datum zadání: 22.11.2013

Datum odevzdání: 09.05.2014




Ing. Josef Kašík, Ph.D.
vedoucí katedry


prof. Dr. Ing. Dana Dluhošová
děkanka fakulty

Místopřísežné prohlášení:

„Místopřísežně prohlašuji, že jsem bakalářskou práci včetně všech příloh vypracovala samostatně.“

V Ostravě dne 14. 7. 2014

Mgr. Aneta Hynková
.....

Mgr. Aneta Hynková

Poděkování:

Ráda bych poděkovala doc. Dr. Ing. Pavlu Blecharzovi za odborné vedení, čas a cenné rady při přípravě mé bakalářské práce.

Rovněž děkuji zaměstnancům firmy Teva Czech Industries, s.r.o. za spolupráci a poskytnuté informace.

Obsah

1. ÚVOD.....	5
2. TEORETICKÉ ZÁKLADY ŘÍZENÍ KVALITY, ENVIRONMENTU A MIKROBIOLOGICKÉHO MONITORINGU	6
2.1. <i>Historické základy managementu jakosti</i>	8
2.2. <i>Pojetí kvality.....</i>	9
2.2.1. Bezvadnost.....	9
2.2.2. Kvalitativní parametry	9
2.2.3. Stabilita.....	9
2.3. <i>Vývoj přístupů managementu kvality.....</i>	10
2.3.1. Odpovědnosti za jakost.....	10
2.3.2. Zavedení specifických metod a technik.....	10
2.4. <i>Současné přístupy managementu kvality.....</i>	10
2.4.1. Koncepce managementu jakosti na bázi odvětvových standardů	11
2.4.2. Koncepce managementu jakosti na bázi norem ISO	12
2.4.3. Koncepce managementu jakosti na bázi TQM.....	13
2.5. <i>Legislativní požadavky na kvalitu.....</i>	13
2.6. <i>Ekonomický význam řízení kvality.....</i>	14
2.7. <i>Environment a management kvality.....</i>	15
2.8. <i>Řízení rizik v kvalitě léčiv</i>	15
Principy QRM	16
2.9. <i>Metoda FMEA</i>	16
2.9.1. Druhy FMEA.....	17
2.9.2. Obecný postup.....	17
2.9.3. FMEA procesu	19
2.10. <i>Mikrobiální jakost.....</i>	20
2.10.1. Mikrobiologický monitoring.....	20
2.10.2. Rozsah mikrobiologického monitoringu	21
2.10.3. Postup mikrobiologické kontroly.....	22
2.10.4. Vzorkovací plány.....	23
2.10.5. Řešení výsledků mikrobiologického monitoringu.....	24
2.10.6. Dokumentace mikrobiologického monitoringu	27

3. CHARAKTERISTIKA FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI A ANALÝZA PROGRAMU MIKROBIOLOGICKÝCH MONITORINGŮ V RÁMCI ŘÍZENÍ KVALITY.....	28
3.1. <i>Charakteristika firmy TEVA</i>	28
3.2. <i>Teva Czech Industries, s. r. o.</i>	28
3.2.1. Historie výrobního závodu v Opavě.....	28
3.2.2. Teva Czech Industries, s. r. o. v současnosti	29
3.3. <i>Analýza programu mikrobiologických monitoringů</i>	31
3.3.1. Základní charakteristika prostor OM	32
3.3.2. Aplikace metody FMEA.....	35
4. Návrh řešení optimalizace procesu monitoringu	45
5. Závěr	48
Seznam použité literatury.....	49
Seznam zkratk	51

1. ÚVOD

Jakost je něco, co každodenně ovlivňuje naše vnímání. Nikdo nemůže tvrdit, že jakost se ho netýká. (Nenadál, 2008, s. 14)

Výsledná jakost výrobku nebo služby není jen samozřejmým či druhotným produktem výrobní činnosti. Výrobky jsou často velice složité, realizují se v náročném konkurenčním prostředí, kde se navíc posilují tlaky na bezpečnost výrobků a odpovědnost výrobců za jejich případné škody. Management jakosti představuje v současné době činnost, bez které se neobejde žádný větší organizační celek. Dle [10] je těžiště zájmu většiny manažerů zaměřeno zejména na dosahování příznivých ekonomických výsledků. V neposlední řadě jakost spolu s náklady, časem a znalostmi patří mezi tzv. kritické faktory úspěšnosti podniku. [5]

Autorka si téma této bakalářské práce vybrala z důvodu zájmu o oblast výroby léčiv. Výrobce léčiv musí vyrábět léčivé přípravky tak, aby zajistil, že jsou vhodné pro zamýšlený účel a nevystavují pacienty riziku vyplývajícímu z nedostatečné bezpečnosti, jakosti či účinnosti. Ke spolehlivému dosažení tohoto cíle jakosti musí existovat komplexně navržený a správně zavedený farmaceutický systém jakosti zahrnující správnou výrobní praxi a řízení rizik pro jakost, které jsou navzájem propojeny. Cílem bakalářské práce je odhadnout pomocí analýzy rizik potenciální chyby v procesu mikrobiologického monitoringu léčivého přípravku při přestavbě mikrobiologického oddělení výrobce léčiv, pokusit se navrhnout možná řešení a zjistit, zda může dojít k ohrožení výsledků analýz, resp. ke kontaminaci vzorků, laboratorních pomůcek, popř. pracovního prostředí. Analýza bude provedena ve výrobním závodu firmy Teva Czech Industries s. r. o. (dále TCI) v Opavě. Tento podnik se zabývá výrobou generických léčiv a aktivních farmaceutických substancí a je v něm kladen vysoký důraz na systémy kvality, které jsou neustále zdokonalovány v souladu s nejnáročnějšími mezinárodními předpisy. V teoretické části této práce bude nastíněna problematika kvality a jejího řízení a dále pak charakteristika nejdůležitějších pojmů týkajících se mikrobiologického monitoringu. V úvodu praktické části bude představení podniku a seznámení s jeho historií. Následně proběhne analýza rizik pomocí metodiky FMEA. Výsledky, které budou získány, budou použity pro návrhy a doporučení, jak předejít možné mikrobiální kontaminaci.

2. TEORETICKÉ ZÁKLADY ŘÍZENÍ KVALITY, ENVIRONMENTU A MIKROBIOLOGICKÉHO MONITORINGU

Slovo jakost je synonymem slova kvality a je latinského původu. Je to údaj o vlastnosti nějaké věci, odpověď na otázku „jaký?“ (latinsky *qualis*).

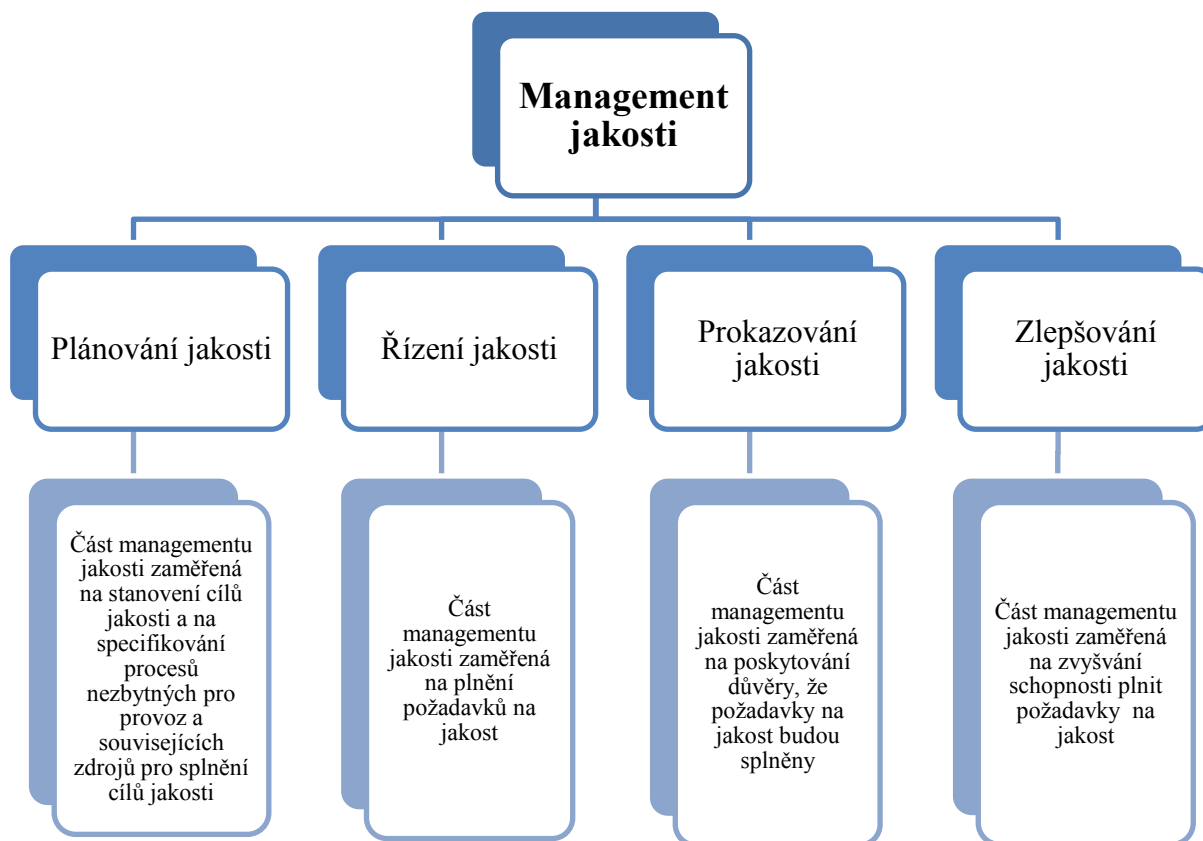
Nejstarší definice je připisována Aristotelovi. Ten zařadil kvalitu a kvantitu mezi základní kategorie. Kvality (barva, chuť apod.) obvykle pocházejí ze smyslového vnímání a jsou nutně podmíněny vnímajícím subjektem i okolnostmi. U kvality je možné rozlišit nějaké „více“ či „méně“, nedá se však vyjádřit poměrem a číslem a je zpravidla také relativní. V průběhu novověku lidé už byli schopni změřit například teplotu, tvrdost i dokonce barvu. Ukázalo se tak, že se i kvalita může stát kvantitou. [5]

Za oficiální můžeme považovat definici jakosti z [12, s. 19], která vymezuje pojem jakost (kvalita) jako "*stupeň splnění požadavků souborem inherentních¹ charakteristik*". Požadavky určují jak externí zákazníci, tak další zainteresované strany a rovněž legislativa. Jakost byla chápána i jako určitý stav nadprůměrné výkonnosti v oblasti řízení organizací a jimi dosahovaných výsledků. S pojmem jakost souvisí pojem management jakosti. Uspokojovat požadavky zákazníků nelze zabezpečit jen výrobou výrobku, ale je také důležité sledovat a rozvíjet procesy, které výrobě a poskytování služeb předcházejí. Pro tyto subsystémy řízení se vžilo označení "systémy managementu jakosti". [12, s. 19] definuje management jakosti jako "*koordinované činnosti pro vedení a řízení organizace, pokud se týče jakosti*". Znamená to, že systém managementu jakosti můžeme chápat jako soubor vzájemně souvisejících prvků, který je nedílnou součástí celkového systému řízení organizací a který má garantovat maximalizaci spokojenosti a loajality zainteresovaných stran při minimální spotřebě zdrojů. [5][10]

¹ Výrazem "*inherentní charakteristika*" se rozumí takový znak výrobku či služby, který je pro daný produkt/slужbu typický.

Dle [10] lze tyto činnosti rozdělit do 4 hlavních souborů - plánování jakosti, řízení jakosti, prokazování jakosti a zlepšování jakosti. V rámci tzv. systémů managementu jakosti tyto rozsáhlé soubory procesů a činností nemohou být prováděny bez vzájemné koordinace a harmonizace.

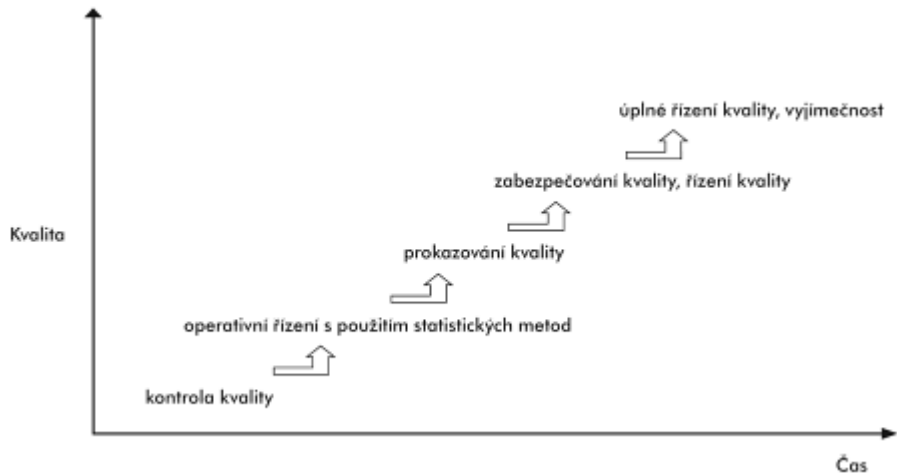
Obr. 2. 1. Systém managementu jakosti



Zdroj: Nenadál (2008, s. 15)

2.1. Historické základy managementu jakosti

Obr. 2. 2. - Vývoj kvality v závislosti na čase



Zdroj: Spejchalová (2011, s. 29)

Za první model managementu kvality je možné považovat model řemeslné výroby. Byl založen na tom, že dělník přicházel velmi často do přímého kontaktu se zákazníkem a na základě zpětné vazby se snažil plnit jeho požadavky. Ve 20. letech minulého století došlo k rozšíření hromadné pásové výroby a zavádění úlohy technických kontrolorů. Jako první v historii to bylo ve Fordových závodech, kde právě ti nejzkušenější zaměstnanci byli zodpovědní za jakost. Nevýhodou byl pocit ostatních pracovníků, že starost o jakost není jejich povinností. Poválečné období přineslo do výroby posílení úlohy dokumentovaných postupů a podrobných specifikací jakosti produkce. Jednou z prvních oblastí, která zavádí systematické požadavky na jakost výrobků a jejich výroby, byly farmaceutické provozy.

V 60. letech se objevují první pokusy využívat vysoké kvality výrobků jako konkurenční výhody firmy. Zrodil se základ moderních systémů managementu jakosti - Company Wide Quality Control. Zdokonalováním tohoto přístupu došlo k prvním pokusům o TQM (Totální management jakosti). V 80. letech docházelo k posilování odpovědnosti výrobců za jakost výrobků a k rozšíření ochranné úlohy státu ve vztahu k nebezpečným vlastnostem výrobků. V tomto období byl zaveden univerzální standard péče o jakost v podobě norem ISO 9000, které se snažily o rozsáhlou dokumentaci všech podnikových procesů. [5][10]

V současné době existuje obrovské množství organizací, které splňují ustanovení nejrůznějších požadavků na řízení kvality, a které hledají další cesty k dosahování podnikatelské úspěšnosti. Organizace se zviditelňují v očích spotřebitelů nejrůznějšími značkami jakosti a usilují o získání cen za jakost prostřednictvím plnění kritérií různých modelů úspěšnosti. [10]

2.2. Pojetí kvality

[1, s. 10] definuje kvalitu jako „*technickou, ekonomickou a sociální veličinu, která v sobě zahrnuje i morální aspekty*“. Kvalitu lze posoudit srovnáváním se standardy, s jinými závaznými předpisy, s požadavky zákazníka nebo s konkurencí. Pragmatický pohled na kvalitu výrobků a služeb očekává splnění tří atributů: bezvadnosti, kvalitativních parametrů a stability.

2.2.1. Bezvadnost

Pokud má být výrobek nebo služba považována za kvalitní, nemůže mít jakékoliv vady či nedostatky. Vada je považována za elementární nedostatek, který zákazník snadno odhalí, a která signalizuje neschopnost výrobce splnit základní požadavky, jež jsou kladeny na jimi dodávaný produkt.

2.2.2. Kvalitativní parametry

Za kvalitní můžeme považovat ten výrobek, který nabízí lepší parametry - např. výkon či životnost.

2.2.3. Stabilita

Stabilitu výrobků lze zajistit důslednou výstupní kontrolou. [5]

2.3. Vývoj přístupů managementu kvality

2.3.1. Odpovědnosti za jakost

Přístupy zajištění požadované jakosti prošly v průběhu minulého století řadou změn. V případě řemeslné výroby jedinec (např. krejčí) zabezpečoval sám výrobu výrobku a sám také dohlížel na kvalitu své práce. Se zavedením průmyslové výroby zajišťovali různí pracovníci různé operace a musely být zavedeny nové postupy dohledu nad kvalitou. Nejprve to byli mistři výroby, kteří dohlíželi na kvalitu provedené práce. Ti byli postupně nahrazováni zvláštními specialisty na kontrolu jakosti-technickými kontrolory, jež byli odpovědní za kvalitu propuštěných výrobků. Ovšem až později došlo k přesvědčení, že osoba, která nejvíc může ovlivnit jakost dané výrobní operace, je sám výrobní pracovník a v rámci své pracovní náplně musí za kvalitativní výsledky své práce také odpovídat. [5]

2.3.2. Zavedení specifických metod a technik

Na začátku průmyslové výroby stačila vizuální kontrola nebo jednoduchá měřidla. V současnosti se jednak užívají složité a velice přesné měřicí přístroje, tak výpočetní technika, jež slouží k propojení přístrojů, usnadňuje a zrychluje vyhodnocení naměřených výsledků a umožňuje jejich porovnání se stanovenými specifikacemi. Došlo také k vývoji řady metod, které měly usnadnit a zejména zlevnit kontrolní a další operace spojené s kontrolou jakosti. Po druhé světové válce došlo hlavně k aplikaci statistických metod - zavedení statistické regulace a statistické přejímky. V předvýrobních etapách nacházejí zejména uplatnění metody pro analýzu možných nedostatků v jakosti a jejich předcházení a další samostatnou skupinku tvoří metody zaměřené na analýzy a zajištění požadované spolehlivosti výrobků. [5][6]

2.4. Současné přístupy managementu kvality

Koncepce managementu jakosti se liší v podnikatelském i neziskovém sektoru. Různorodost jednotlivých činností nakonec vedla ke vzniku tří základních koncepcí rozvoje systémů managementu jakosti. Tyto koncepce se liší různou náročností na zdroje, na znalost lidí a také orientací na zainteresované strany.[10]

2.4.1. Koncepce managementu jakosti na bázi odvětvových standardů

Jedná se o historicky nejstarší koncepci, která pochází ze 70 let minulého století. Došlo k vytváření systémových přístupů k managementu jakosti a požadavky na tyto systémy se zanesly do norem, které mají dnes platnost v rámci jednotlivých odvětví. Normy respektují platnou strukturu požadavků normy ISO 9001, avšak vymezují i speciální požadavky typické pro dané odvětví. Na rozdíl od normy ISO 9000 tyto normy nemají univerzální platnost pro všechna odvětví a vyžadují speciální postupy certifikace systémů managementu, které jsou mnohem náročnější než certifikace podle normy ISO 9001. Pro farmaceutický průmysl je nejvýznamnější správná výrobní praxe. [10]

- **Správná výrobní praxe (SVP)**

Zásady správné výrobní praxe (dále SVP) jsou jedním z nejstarších systémových přístupů k managementu kvality. Tyto postupy se užívají jak ve farmaceutických výrobcích, tak u přepravy, skladování i distribuce léků. V ČR jsou požadavky na SVP upraveny zákonem 378/2007 Sb., o léčivech a vyhláškou č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv (správná výrobní a distribuční praxe). Zavedení a udržování SVP je limitujícím požadavkem pro povolení provozu farmaceutické výroby. Prověření zavedených SVP ve firmě provádí v ČR SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv). SVP stanovuje pro výrobní procesy řadu požadavků, které se stávají "standardními" i v dalších přístupech zabezpečování jakosti. Výrobní a kontrolní operace musí být jasně specifikovány, musí být v požadované způsobilosti zabezpečeny všechny výrobní faktory- prostory, zařízení, materiál, obaly, postupy či vhodné skladové prostory, musí být k dispozici kvalifikovaný personál, který má jasné instrukce a určenou zodpovědnost, výrobky musí být průběžně kontrolovány podle určených postupů, musí být vedeny příslušné záznamy, musí být uspokojivě vyřešeny jakékoliv odchylky a neshody. V přístupech SVP je kladen důraz i na čistotu všech provozů, sanitaci, vyloučení kontaminací, hygienické zásady, uchování rozhodujících vzorků, existenci postupů stažení jakékoliv šarže z oběhu, nastanou-li pochybnosti o její jakosti. [5]

2.4.2. Koncepce managementu jakosti na bázi norem ISO

ISO (International Organization for Standardization) je mezinárodní organizace zabývající se tvorbou norem. Česká republika je členem ISO a přejímá normy do své normalizační soustavy pod zkratkou ČSN. Všechny normy se musí přeložit a vydat do 6 měsíců od jejich originálního anglického vydání. Do názvu normy se dále přidává zkratka EN, což znamená evropská norma a někdy také rok vydání normy. Normy jsou pouze doporučující, ovšem pokud se dodavatel zaváže odběrateli, že je u sebe aplikuje, stává se norma pro dodavatele závazným předpisem. Požadavek disponování certifikátem je velmi často uplatňován jako jeden z požadavků při vyhlášení výběrových řízení. Odběratelé běžně po svých dodavatelích požadují důkazy o zavedení a fungování systémů managementu jakosti, což potvrzuje i fakt, že na světě v průměru přibývá kolem 2000 certifikovaných systémů managementu jakosti denně. [1][10][11]

Systém je certifikován nezávislou třetí stranou na smluvním základě. Znamená to, že firma žádající o certifikaci musí za provedení certifikace a vystavení certifikátu zaplatit. Certifikát je mezinárodně uznávaný. Certifikační společnosti získávají oprávnění k provádění certifikace od Českého institutu pro akreditaci. Udělené certifikáty potvrzují, že systém řízení v oblasti kvality je na určité úrovni a existují všechny předpoklady pro vytvoření dobré kvality výrobků nebo služeb. Vybudování systému managementu kvality do doby udělení certifikátu je pro mnoho firem běh na dlouhou trať. Je potřeba mnoho aktivit zahrnujících vrcholové vedení, vytvoření dokumentace celého systému a také zavedení požadavků v dokumentaci do běžné podnikové praxe. Certifikát má platnost 3 roky a poté proběhne recertifikace. Navíc každý rok probíhá dozorový nebo kontrolní audit vybrané oblasti. [1][9][11]

Mezi základní normy patří:

a) ISO 9000

První normy byly zveřejněny v r. 1987 Mezinárodní organizací pro normy ISO a nesly označení normy ISO řady 9000. Jsou to základní normy pro kvalitu. Od té doby byly třikrát zásadně revidovány. Jejich platnost je univerzální, což znamená, že mohou být aplikovány nezávisle na charakteru procesů či povaze výrobků. [10]

b) ISO 9001

Požadavky na systém managementu kvality jsou obsaženy v normě ISO 9001. Ošetřuje všechny činnosti, které se týkají kvality a je to v podstatě návod, jak vybudovat a udržovat systém managementu jakosti. Systém přinesl do většiny firem pořádek. Došlo ke specifikaci pravomocí a odpovědnosti za procesy a činnosti. [1]

2.4.3. Koncepce managementu jakosti na bázi TQM

Koncepce TQM (Total Quality Management) byla poprvé formulována během 2. poloviny 20. století v Japonsku a není na rozdíl od koncepce ISO svázána s normami a předpisy. TQM dle [3] je charakterizován jako otevřená filozofie managementu organizací. Podnik je zde řízený a učící se zákazníkem k tomu, aby se dosáhlo plné spokojenosti zákazníků díky neustálému zlepšování účinnosti podnikových procesů. [10]

2.5. Legislativní požadavky na kvalitu

Za posledních 25 let sice nastal výrazný obrat v přístupech ke kvalitě produkce, avšak nelze vyloučit případy, kdy výrobci v zájmu snižování výrobních nákladů mohou "ošidit" některé kvalitativní parametry produkce. Snižování kvality by v žádném případě nemělo jít za hranice bezpečnosti výrobků. Dle [6] je na výrobcích, aby analyzovali a následně eliminovali, či alespoň minimalizovali zdravotní a bezpečnostní rizika spojená s užíváním výrobků. Odpovědnost výrobců či distributorů je v současnosti podtržena legislativními požadavky. V případě závažných nedostatků může být zakázána výroba nebo mohou být předsány značné částky odškodnění. Dalším důvodem, proč věnovat kvalitě zvýšenou pozornost, je tedy hrozba sankcí. Klíčovou úlohu v právních nástrojích vztahujících se k jakosti dodávek hraje zákon č. 90/2012 Sb., o obchodních korporacích (dříve obchodní zákoník) a občanský zákoník (prodej zboží či služeb občanům - zákon č. 89/2012 Sb.). Jedná se tedy o legislativní úpravy soukromě-právní povahy a přetrvávající spory se musí řešit soudní cestou. Většina současných výrobků je natolik složitá, že běžný uživatel nemůže rozpoznat jejich bezpečnostní rizika a nemůže se účinně bránit případnému nebezpečí, které nekvalitní produkty mohou uživatelům způsobit. Zde musí nastoupit ochranná funkce státu.

Zvýšenou ochranu spotřebitele se zabývá zákon na ochranu spotřebitele (zákon č. 634/1992 Sb.). Ochrana spotřebitele je jednou z podmínek dobře fungujícího tržního hospodářství. Kromě zákona na ochranu spotřebitele vznikají dobrovolná sdružení, která mají za cíl informovat spotřebitele, vychovávat je k odpovědnému rozhodování na trhu a prosazovat jejich zájmy ve státních orgánech. [2][5][9]

Dohledem nad kvalitou léčiv se zabývá Státní ústav pro kontrolu léčiv. Jedná se o správní úřad České republiky s celostátní působností podřízený Ministerstvu zdravotnictví, který dohlíží na použití pouze jakostních, bezpečných a účinných léků. Jeho činnost je upravena českou legislativou i mezinárodními dohodami. Činnost SÚKL v oblasti léčiv je dána primárně zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů. Mezi kompetence SÚKL patří například oblast cen a úhrad léčivých přípravků, registrace léčiv, klinické hodnocení léčiv, farmakovigilance (dozor nad léčivými přípravky po registraci) a mimo jiné také dozor nad výrobou léčiv. [4]

2.6. Ekonomický význam řízení kvality

Objevuje se stále více důvodů, proč by se výrobci měli zajímat o kvalitu své produkce. Kvalita produktu podle [7] je jednou ze „známých forem diferenciací produktu“, což má podstatný vliv na konkurenceschopnost podniku. Na trhu při převaze nabídky nad poptávkou se mnozí producenti snažili získat zákazníky nejdříve nižší cenou. Později došlo k zjištění, že konkurenční výhodou může být právě kvalita produkce. Jakost je rozhodujícím faktorem stabilní ekonomické výkonnosti podniků. Systémy managementu jakosti se projevují pozitivními účinky uvnitř i ve vnějším prostředí podniku. Klesá podíl neshod na celkových výkonech, stoupá výtěžnost materiálních vstupů i účinnost vnitropodnikových procesů. Zvyšuje se rozsah správně provedené práce napoprvé. Také stoupá míra spokojenosti a loajality zákazníků. Kvalitní produkce může mít i nezanedbatelný dopad na hospodárnost výroby. Ztráty z vadné produkce mohou představovat trvalé položky v rozsahu i několika procent. Jakost je rovněž významným zdrojem úspor materiálů a energií a také ovlivňuje makroekonomické ukazatele včetně tvorby domácího produktu. [5]

2.7. *Environment a management kvality*

Je potřeba se podívat na celou problematiku jištění/řízení kvality resp. farmaceutického systému jakosti komplexně jako na soubor činností. Proto se zabezpečováním jakosti nesouvisí jen správná výrobní praxe, systém standardů ISO 9001, ochrana výrobního prostředí ale také ochrana okolí (environmentu). Systém řízení ochrany životního prostředí si příslušná organizace sama vytvoří, udržuje a zlepšuje. Jestliže chce organizace získat potvrzení o zavedení systému, musí se rovněž podrobit auditu, který provádí třetí nezávislá strana, mající pro tuto činnost akreditaci. Pro vytvoření systému existují dvě základní možnosti:

- Směrnice EU
- Mezinárodní řada norem ISO 14000

Z hlediska environmentální politiky patří systém environmentálního managementu mezi tzv. dobrovolné nástroje. Podnik k jeho tvorbě není nucen žádným zákonem, ale na druhé straně státní správa může různými způsoby zavádění systému řízení ochrany životního prostředí podporovat. [10]

2.8. *Řízení rizik v kvalitě léčiv*

Principy řízení rizik se široce uplatňují v mnoha oblastech soukromého a státního sektoru. Běžně je přijímána definice rizika jakožto kombinace pravděpodobnosti vzniku škody závažnosti této škody. Ve vztahu k léčivům je třeba považovat ochranu pacienta prostřednictvím řízení rizik pro jakost za věc prvořadého významu, a to i přes velké množství různých zainteresovaných stran, včetně pacientů, lékařů, státu i průmyslu. Výroba a používání léčivého přípravku, včetně jeho složek, nezbytně zahrnuje jistý stupeň rizika. Riziko jeho jakosti je pouze jednou složkou celkového rizika. Je důležité chápat, že jakost přípravku je třeba zachovat po celou dobu životního cyklu přípravku tak, aby vlastnosti, které jsou důležité pro jakost léčivého přípravku, stále odpovídaly těm, které byly použity v klinických studiích. Tento přístup se nazývá QRM - Quality Risk Management. Efektivní použití QRM může dále zajistit vysokou kvalitu léčivého přípravku pro pacienta tím, že poskytne proaktivní prostředky pro stanovení a kontrolu potencionálních problémů jakosti během vývoje a výroby. Kromě toho může využití QRM zlepšit rozhodování v případě, že vyvstane problém s jakostí. [15]

Principy QRM

Dva základní principy QRM jsou tyto:

- vyhodnocení rizika pro jakost má být založeno na vědeckých znalostech a v konečném důsledku spojeno s ochranou pacienta
- pracnost, formálnost a dokumentace procesu QRM by měly být úměrné úrovni rizika.

Rizika pro jakost byla tradičně posuzována a řízena nejrůznějšími neformálními způsoby (empirickými nebo interními postupy), založenými např. na kompilaci pozorování, trendů a dalších informací. Tyto přístupy i nadále poskytují užitečné informace, které mohou podpořit např. řešení stížností, závad v jakosti, odchylek a alokace zdrojů. Kromě toho mohou regulační autority a farmaceutický průmysl posuzovat a řídit rizika pomocí uznávaných nástrojů nebo interních postupů (např. standardních operačních postupů) pro řízení rizik. Mezi tyto nástroje rovněž spadá metoda FMEA (Failure Mode and Effects Analysis - analýza druhů a důsledků vad). [15]

2.9. Metoda FMEA

Metoda FMEA spadá pod metody a techniky zlepšování a konkrétně se řadí spolu s metodou FTA a POKA-YOKE² k metodám a technikám analýzy a prevence rizik. Podstatou metody FMEA je odhalení a definování všech reálných a možných způsobů selhání, jejich příčin a důsledků. Riziko je možné také kvantifikovat určením tzv. míry rizika či rizikového čísla. Analýza rozšířená o kvantifikaci rizika se označuje jako FMECA (Failure Modes, Effects and Critical Analysis). Návazně na analýzu lze navrhnout a realizovat účinné opatření, které by mělo směřovat k dalšímu zlepšování. Metoda dle [skrla] byla vyvinuta ve Spojených státech pro potřeby kosmického výzkumu v 70. letech minulého století. V 80. letech byla standardizována v normách IEC a v roce 1992 byla převzata do souboru platných českých norem (ČSN EN 60 812). Analýza rozkládá sledovaný objekt, jímž je zpravidla produkt nebo proces, na elementární prvky - díly či operace, které podrobuje analýze, a její výsledky pak vztahuje k funkcím celého systému. Metoda má také preventivní charakter. Umožňuje odhalit a zkoumat existující i potenciální vady, zjistit jejich příčiny a omezit možnosti jejich výskytu.

² POKA – YOKE – jedná se o japonský výraz pro systém prevence vad, který je součástí metod štíhlé výroby. Preventivní opatření vedou k eliminaci chyb a tím pádem ke zlepšování kvality procesu. V praxi to znamená nastavit operace takovým způsobem, že pracovník nemá jinou možnost, než udělat činnost správným způsobem. [blecharz]

V neposlední řadě aplikace metody předpokládá týmové řešení, kdy jednotliví členové týmu by měli být obeznámeni s daným problémem i s aplikací metody FMEA. [5]

2.9.1. Druhy FMEA

- ***FMEA konstrukce***

Analyzuje všechny možné vady a rizika vad, jejichž příčina spočívá v konstrukci výrobku.

- ***FMEA procesu***

Zkoumá všechny možné vady a rizika vad, jejichž příčina spočívá v procesu a které mohou mít negativní dopady na plnění funkcí produktu.

- ***Systémová FMEA***

Odhaluje a zkoumá všechny možné vady a rizika, jejichž příčina spočívá buď v konstrukci, nebo v procesu. Umožňuje v každém prvku zachytit vyčerpávajícím způsobem všechny potenciální vady a liší se tím, že identifikuje tzv. přesahy mezi jednotlivými díly.

2.9.2. Obecný postup

Postup platí pro všechny 3 typy metody FMEA.

a) Definování objektu

Struktura funkcí - funkční popis systému, který vychází jak z požadavků zákazníků a z požadavků společnosti, tak i z nároků vnějšího prostředí na objekt.

Struktura prvků - vymezení vazeb mezi jednotlivými prvky systému, které se podílejí na plnění funkcí.

Struktura systému - sloučení dvou předchozích kroků

Pro zaznamenání všech potřebných informací se používá formulář, který zachycuje informace o zkoumaném objektu, druhy vad, důsledky vad, příčiny vad, kritičnost vad a opatření k řešení (viz. obr. 2. 3.). Vyplněný formulář není pouhý záznam o jakosti, ale živý dokument dokládající soustavnou péči o jakost. [5][10]

Obr. 2. 3. - Příklad formuláře FMEA

FMEA Návrhu procesu FMEA číslo _____

Součást _____ Odpovědnost za návrh _____ Zpracoval _____

Model-rok _____ Rozhodné datum _____ Datum zprac.(orig.) _____ (rev.) _____

Řešitelský tým _____

Funkce Proce- su	Mož- ná vada	Možné násled- ky vady	Význam	Kritičnost	Možné pří- činy (me- chanismy vady)	Výskyt	Stávaji- cí opat- ření pro prevenci	Stávaji- cí řízení procesu	Odhalitelnost	Rizikové číslo	Dopruč.opatření	Odpověd- nost Termín	Provede- ná opat- ření	Význam	Výskyt	Kritičnost	Rizikové č.	

Zdroj: Zeman (2010, s. 32)

b) Identifikace rizik

Jako riziko můžeme chápat ztrátu schopnosti objektu plnit požadované funkce.

c) Identifikace důsledků rizik

U každého možného rizika je posouzen jeho dopad na fungování dílčího prvku i na plnění funkcí celého objektu. Konečný důsledek může nastat i tehdy, vyskytnou-li se určité druhy rizik současně.

d) Identifikace a analýza příčin rizik

Každá vada má jednu nebo více příčin, které musí být jasně definovány. Ze zjištěných příčin pak vycházejí návrhy na nápravná nebo preventivní opatření. Příčiny mohou vyvolat více vad najednou.

e) Zmapování dosavadních opatření

Již zavedená a praktikovaná opatření a kontrolní postupy je třeba podchytit dříve, než budou vyhodnoceny všechny aspekty.

f) Identifikace míry rizika

Velikost míry rizika určuje priority v komplexním posouzení. Míra rizika závisí na četnosti vzniku vady, jejím významu a v neposledním řadě i na době, kdy je odhalena. Je vyjádřena jako součin všech tří zmíněných aspektů ve formě tzv. rizikového čísla. Pro jednotlivé činitele jsou stanoveny stupnice hodnocení, které v praxi jsou podrobnější než v již zmíněné normě ČSN EN 60 812 a obsahují deset úrovní.

2.9.3. FMEA procesu

Obvykle se provádí před zahájením výroby nových/uzměněných výrobků nebo při změnách technologického postupu. Je to velice cenná metoda pro analýzu a přezkoumání již používaného výrobního procesu, kde umožňuje odhalit jeho slabá místa a zahájit zlepšení. FMEA procesu lze aplikovat i na libovolné nevýrobní procesy. Oproti FMEA produktu se do příslušného formuláře navíc zaznamenávají následky týkající se dopadu vady na navazující procesy. Návaznost jednotlivých operací se v procesu podle [1] standardně znázorňuje pomocí vývojového diagramu. Jedná se o grafické znázornění, které umožňuje lepší porozumění všem souvislostem mezi jednotlivými činnostmi v procesu. [10]

Fáze FMEA procesu:

- ***Analýza a hodnocení současného stavu***

Postupně se analyzují všechny dílčí operace procesu v pořadí, ve kterém na sebe navazují. Je potřeba identifikovat všechny možné vady, které se mohou v průběhu dané operace vyskytnout. Ke každé možné vadě se stanoví všechny možné příčiny, které by ji mohly vyvolat. Nejprve se k nim analyzují používaná preventivní opatření, kterými se předchází působení možné příčiny vady či vzniku vady. V dalším kroku se analyzují kontrolní postupy, jež jsou v procesu používány k tomu, aby v případě výskytu byly možné vady včas odhaleny.

- ***Návrh opatření***

Pro skupinu možných vad vyvolaných určitou příčinou s hodnotami rizikového čísla přesahujícími zvolenou kritickou hodnotu nebo vad, jejichž význam byl hodnocen body s nejvyšší hodnotou, je úkolem týmu navrhnout vhodná opatření, která by riziko těchto možných vad dostatečně snížila. V případě možných vad s nebezpečným následkem by mělo být upřednostněno snížení významu a pak opatření, která snižují pravděpodobnost výskytu vad a nakonec zvýšení odhalitelnosti vad.

- ***Hodnocení stavu po provedení opatření***

Opětovně se hodnotí riziko vad, na které byla opatření zaměřena. Nově zjištěné hodnoty umožňují posoudit účinnost jednotlivých opatření a popřípadě opětovně vyčlenit možné vady s vysokou mírou rizika.

2.10. Mikrobiální jakost

Jak již bylo řečeno, všechny léčivé přípravky podléhají přísným kritériím na jakost vstupních surovin, správné výrobní praxe a jakost konečného produktu vzhledem k bezpečnosti pro pacienta. Mikrobiologická (dále MB) kontaminace léčivého přípravku spolu s křížovou kontaminací jiným druhem léčiva či jinou látkou patří mezi závažná ohrožení lidského zdraví a je nutné ji předcházet a eliminovat. Mikrobiologická kvalita farmaceutických výrobků je ovlivněna prostředím, ve kterém jsou vyráběny. Minimální kontaminace tak dosáhneme dodržováním správné výrobní praxe. MB kontaminace má za následek nejen zdravotní rizika pro pacienty, ale také dochází působením mikrobů či jejich toxinů k degradaci kvality výrobků. Vše se odrazí na finančních ztrátách výrobce a je rovněž poškozena důvěra spotřebitelů. [19]

Zdroje kontaminace ve farmaceutické výrobě:

- Vzduch
- Voda
- Člověk
- Vstupní suroviny a obaly výrobků
- Vnitřní prostory budov, výrobní zařízení, čistící zařízení, atd.

2.10.1. Mikrobiologický monitoring

Mikrobiologický monitoring je způsob jak objektivně posuzovat funkčnost procesů zajišťujících předepsanou čistotu a nezbytnou ochranu produktu před nežádoucími vlivy. Jedná se o zpětnovazebnou činnost, jimiž se buď přímo - monitorováním a měřením prokazuje shoda, nebo nepřímo na základě analýz dat usuzuje na vývoj, odhalují se trendy, závislosti apod., na jejichž základě mohou být přijímána příslušná zlepšení. Je nástrojem k doplnění či nahrazení rekvalifikace, nebo revalidace určitého systému. Vzorke MB monitoringu se odebírají pro rutinní účely pro kvantitativní a kvalitativní analýzu mikrobiální zátěže. Koncepce mikrobiologického monitoringu, která je uplatňována vedením společnosti pro výrobu a kontrolu léčivých přípravků v TCI, vychází z korporátních standardů a je založena na SVP požadavcích a doporučeních EU a USA a na normách ISO. [5]

Kontrolní laboratoře v rámci zkoušení výrobků provádí stanovení celkového počtu živých mikroorganismů a zkoušky na specifické mikroorganismy. Významně se tak podílí na rozhodování kvalifikovaných osob výrobců léčivých přípravků, zda propustit léčivý přípravek do distribuce. Kontrolní laboratoře provádějí rovněž mikrobiologickou kontrolu vstupních surovin, případně obalových materiálů a podílejí se na mikrobiologickém monitorování médií, výrobních prostor a pracovníků ve výrobě léčiv. V souladu s vývojem SVP je třeba činnosti v kontrolní laboratoři podrobit analýze rizik s cílem identifikovat a vyhodnotit kritické body prováděných činností vzhledem k vyloučení chyb, sekundární kontaminace a křížové kontaminace zpracovávaných vzorků a ostatních nepříznivých vlivů na jakost. [16]

2.10.2. Rozsah mikrobiologického monitoringu

MB monitoring se provádí pro čisté nebo kontrolované prostory (prostory s nedefinovaným stupněm čistoty), které jsou určeny pro výrobu /kontrolu léčivých přípravků. Rozsah monitoringu závisí na typu a vlastnostech vyráběných/kontrolovaných produktů a na způsobu zacházení s materiály/produkty.

Tabulka 2. 1. - Typy a vlastnosti vyráběných/kontrolovaných produktů v závislosti na závažnosti jejich MB kontaminace.

MB specifikace	Vlastnosti produktu/procesu	Typ produktu
Sterilní	Aseptické zpracování	Oční kapky, injekční přípravky
Sterilní	Zpracování s následnou sterilizací	Injekční přípravky, infuzní roztoky
Nesterilní	MB málo odolné kapalné produkty	Nosní přípravky, přípravky bez konzervancí, přípravky obsahující přírodní materiály
Nesterilní	MB odolné kapalné produkty	Přípravky s konzervanciemi
Nesterilní	Pevné produkty s použitím procesní vody	Potahované tablety, tablety/tobolky připravované mokrou granulací
Nesterilní	Pevné produkty	Tablety/tobolky obsahující přírodní materiály
Nesterilní	Pevné produkty bez použití procesní vody	Nepotahované tablety/tobolky připravované suchou granulací

Zdroj: (Firemní dokumentace)

Tabulka 2. 2. - Rozdělení prostor podle způsobu zacházení s materiály/produkty

Typy prostor	Způsob zacházení s materiály a produkty	Možnost MB kontaminace
Procesní prostory (výrobní prostory, prostory MB laboratoře a prostory pro vzorkování Zacházení s otevřenými materiály/produkty materiálů)	Zacházení s otevřenými materiály / produkty	Přímá
Propusti do procesních prostor	Zacházení s uzavřenými materiály/produkty	Nepřímá
Prostory mytí	Čištění/sušení zařízení, vybavení a pomůcky s kontaminovanými povrchy	Nepřímá
Provozní prostory (chodby, sklady, laboratoře)	Zacházení s uzavřenými materiály/produkty	Žádná
Pomocné prostory (vstupní šatny do budovy, technické prostory)	Žádné zacházení s materiály/produkty	Žádná

Zdroj: (Firemní dokumentace)

S pohledu MB monitoringu jsou hodnoceny pouze prostory, kde je možná přímá MB kontaminace zpracovávaných materiálů a vyráběných/kontrolovaných produktů, tj. procesní prostory a rovněž prostory, kde je sice možná nepřímá MB kontaminace, ale riziko kontaminace může ohrozit zpracované materiály a vyráběné produkty.

2.10.3. Postup mikrobiologické kontroly

Názvem MB kontrola jsou označovány testy mikrobiologické nezávadnosti léčivých přípravků, výchozích látek, obalových materiálů i testy účinnosti antimikrobiálních látek. Vzorkování provádějí pracovníci dle příslušné pracovní instrukce. Vzorky z mikrobiologické kontroly jsou označeny kódem a ke všem vzorkům je přikládán vzorkovací a pracovní list mikrobiologického monitoringu. Do protokolu zaznamenává datum a čas odběru, místo odběru a specifické okolnosti týkající se odběru. Mikrobiologický monitoring je zaznamenáván v systému *LabWare LIMS*.

a) Mikrobiologická kontrola ovzduší

Seznam odběrových míst s frekvencemi odběrů a požadovanými limity je uveden ve vzorkovacím plánu. Odběr se provádí aktivním nasáváním vzduchu aeroskopem s Petriho miskou či sedimentační metodou pomocí spádových misek. Z každého odběrového místa se odebírá jeden vzorek vzduchu.

b) Mikrobiologická kontrola prostor a zařízení

Seznam všech odběrových míst s frekvencemi odběrů a požadovanými limity je opět uveden ve vzorkovacím plánu. Odběry se provádí pomocí stěrů vatovými tampóny, pomocí otiskových misek, případně pomocí odběrových proužků.

c) Mikrobiologická kontrola kvality produktů

Mikrobiologický monitoring provádějí pracovníci MB monitoringu u každé šarže sterilních i nesterilních výrobků. Obvykle se odebírá vzorek vyrobený ze začátku šarže, ze střední části a z konce výrobní šarže.

d) Mikrobiologická kontrola vody

Voda je nejdůležitější komponentou ve výrobě léčiv. Uplatňuje se jako rozpouštědlo, účastní se řady procesů, jako je chlazení, používá se při čištění výrobního zařízení i přilehlých prostor atd. Odebírá se jak čištěná voda, tak voda užitková.

e) Člověk jako zdroj mikrobiální kontaminace

Rutinní mikrobiologický monitoring se neprovádí. Nízké riziko MB kontaminace zajišťuje důsledná prevence a proškolení personálu. Každý pracovník musí dbát na čistotu svých rukou a oblečení. Do čistých prostor se používá bezúletové sterilní oblečení a ochranné rukavice.

2.10.4. Vzorkovací plány

Pro vymezení vzorkovacích plánů se využívá údajů a výsledků předcházejícího monitoringu a kontroly produktů. V závislosti na získaných hodnotách výskytu MB kontaminace a detekovaných hodnotách jsou standardně používány tři typy vzorkovacích plánů.

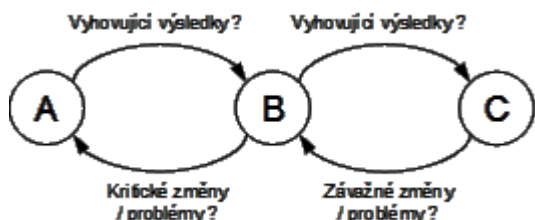
Tabulka 2. 3. - Typy vzorkovacích plánů

Vzorkovací plán	Prostor	Změna prostor	Výsledky
A - rozšířený	Nový/stávající	Kritická	Kritické problémy
B - základní	stávající	Závažná	Závažné problémy
C - redukovaný	stávající	Minoritní	Žádné/minoritní problémy

Zdroj: (Firemní dokumentace)

Přechod mezi jednotlivými typy vzorkovacích plánů navrhuje vedoucí laboratoře monitoringu oddělení mikrobiologie a schvaluje oddělení jistění jakosti jako závěr z řešení odchylek nebo jako závěry v kvartálních zprávách na základě následujícího schématu.

Obr. 2. 5. - Rozhodovací schéma pro volbu vzorkovacích plánů



Zdroj: (Firemní dokumentace)

Dále je nepravdělně používán vzorkovací plán Q a vzorkovací plán N. Vzorkovací plán Q bývá využit pouze pro vybrané prostory vždy po odstávkách prostor nebo v rámci rekvalifikace. Označení vzorkovací plán N se používá v případě, že jsou výrobní/kontrolní prostory odstaveny z běžného provozu na základě plánované odstávky. V tomto případě není prováděn žádný MB monitoring.

2.10.5. Řešení výsledků mikrobiologického monitoringu

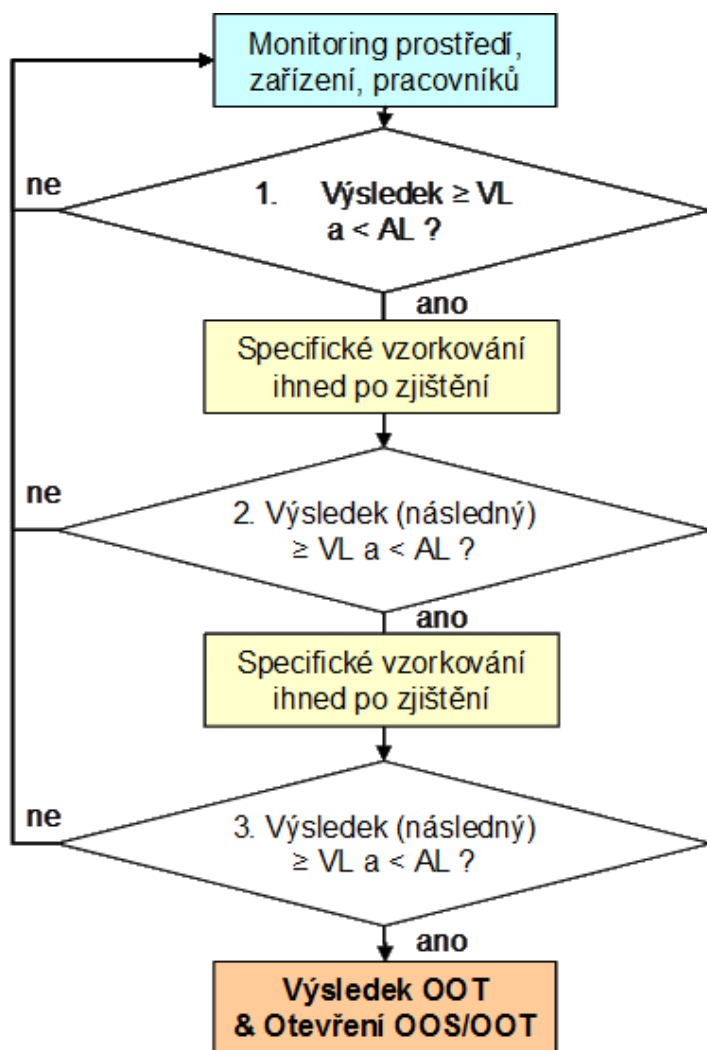
Varovný limit - dosažení tohoto limitu signalizuje vybočení výsledků monitoringu z dlouhodobého trendu.

Akční limit - dosažení tohoto limitu signalizuje závažné zhoršení stavu systému.

V případě, že získaný výsledek je nižší než varovný limit, považuje se výsledek za vyhovující. Při řešení nevyhovujících výsledků vedoucí laboratoře oddělení mikrobiologie (dále OM) nejprve iniciuje šetření možné laboratorní chyby. Laboratorní chybou se například myslí chyba analytika, chybná funkce přístroje, chybné podmínky měření a také chyba při odběru vzorku. V případě, že se neprokáže laboratorní chyba, jsou nevyhovující výsledky zaznamenány jako odchylka. K odchylce musí být přiložen seznam šarží, které byly v daném prostoru vyráběny v období od minulého monitoringu.

Pokud je získaný výsledek roven nebo nad varovným limitem, ale pod akčním limitem, postupuje se dle schématu znázorněného na obr. 2. 6. Diagramy rozhodovacích schémat vycházejí z modelu procesu QRM.

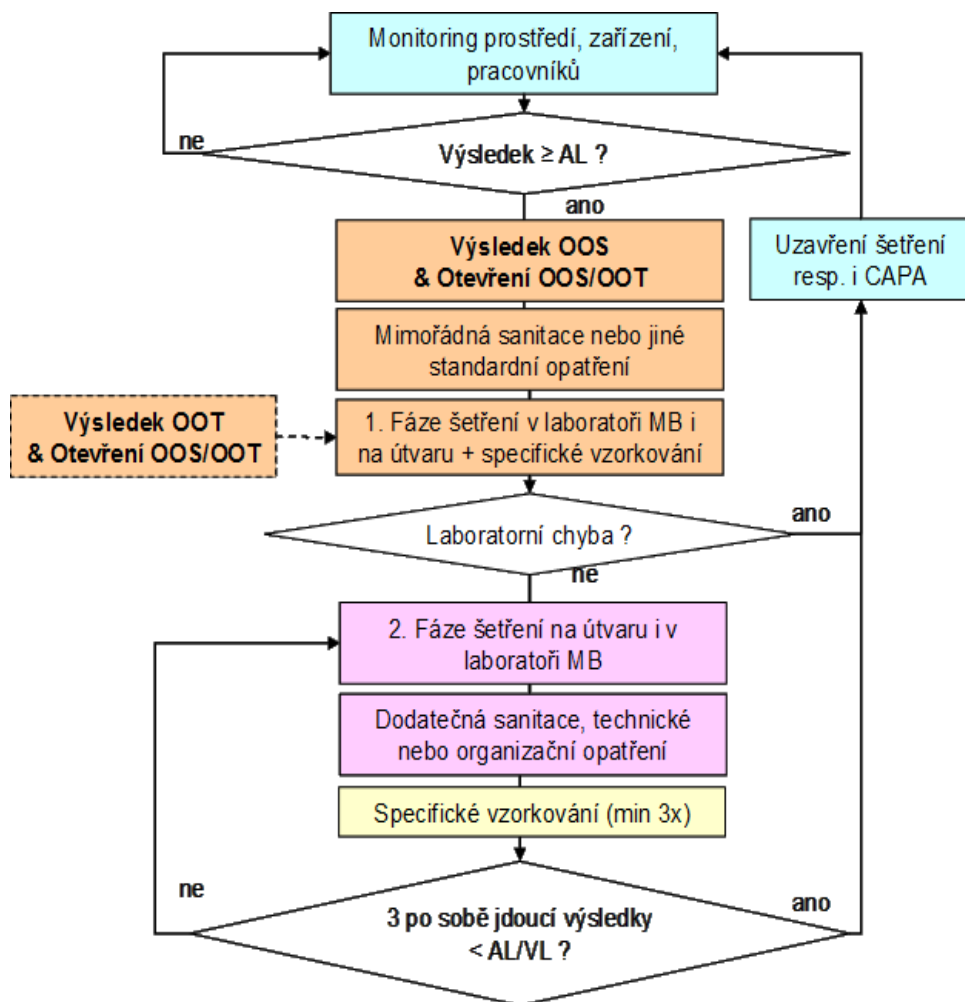
Obr. 2. 6. - Schéma postupu řešení nevyhovujícího výsledku nad varovným limitem a pod akčním limitem



Zdroj: (Firemní dokumentace)

Pokud jsou získány 3 po sobě jdoucí výsledky na nebo nad varovným limitem, tak se jedná o výsledek mimo trend. Následné šetření pak probíhá dle schématu na obr. 2. 7.

Obr. 2. 7. - Schéma postupu řešení nevyhovujícího výsledku nad akčním limitem



Zdroj: (Firemní dokumentace)

Pokud je získán výsledek na nebo nad akčním limitem, tak se jedná o výsledek mimo limit.

1. fáze šetření představuje šetření v rámci laboratoře. Cílem této fáze je ověřit platnost a správnost výsledků. Buď se laboratorní chyba ověří, nebo vyvrátí. 2. fáze šetření představuje šetření v plném rozsahu prováděné v laboratoři, výrobních a souvisejících prostorech. Rozšířené testování v této fázi může zahrnovat další vzorkování, odběr vzorků nad rámec rutinních vzorkovacích plánů. Cílem je určit příčinu odchylek a stanovit přiměřená nápravná opatření. Nápravná opatření jako např. provedení opětovného čištění příslušných prostor a zajištění nového vzorkování musí zajistit vedoucí výrobního útvaru nebo vedoucí skladů.

2.10.6. Dokumentace mikrobiologického monitoringu

Řízená dokumentace je nutná k tomu, aby se dokumenty ve firmě nevytvářely a neutilovaly chaoticky a aby byla zajištěna jejich dostupnost pověřeným pracovníkům. Dokumenty musí mít stanovenou dobu platnosti a musí být vyznačeno místo, kde se dané postupy využívají. Rovněž jsou stanovena přesná pravidla pro schvalování nového vydání, revize či aktualizace dokumentace. Všechny tyto činnosti provádějí pouze k tomu pověřené osoby. Mezi základní dokumenty týkající se mikrobiologického monitoringu patří:

- **Pracovní list/protokol**

Záznam obsahující základní informace o vzorku, parametry specifikace, výsledky, primární záznamy dat a výpočty. Vzor vzorkovacího/ pracovního listu je uveden v příloze č. 2.

- **Provozní kniha**

Obsahuje záznamy související s prováděnými aktivitami, které nejsou zaznamenávány přímo do pracovních listů příslušných vzorků.

- **Záznamová dokumentace nevázaná**

Jedná se o tištěné záznamy z instrumentů (kalibrace, úprava pH mobilních fází atd.).

- **Interní certifikát o analýze**

Je vydáván odpovědnou osobou a udává, že daný materiál či produkt je schválený k propuštění pro výrobu

- **Certifikát o analýze**

Je vydáván po propuštění šarže do distribuce kvalifikovanou osobou.

- **Vzorkovací protokol**

Slouží k zaznamenávání činností při vzorkování a podmínek souvisejících s proběhlým vzorkováním.

3. CHARAKTERISTIKA FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI A ANALÝZA PROGRAMU MIKROBIOLOGICKÝCH MONITORINGŮ V RÁMCI ŘÍZENÍ KVALITY

3.1. Charakteristika firmy TEVA

Teva Pharmaceuticals ČR, s. r. o. působí na českém trhu od roku 1997 a je dceřinou společností Teva Pharmaceutical Industries Ltd., která má sídlo v Izraeli. Teva patří mezi dvacet největších farmaceutických firem, má přímé zastoupení ve více než 60 zemích a zaměstnává přes 40 000 zaměstnanců. Je nejvýznamnějším světovým výrobcem generických přípravků a aktivních farmaceutických substancí. Globální portfolio společnosti Teva zahrnuje přes 1 300 molekul. V roce 2008 se stala součástí společnosti skupina Barr a v dalších letech německý výrobce Ratiopharm a evropský výrobce speciálních produktů Cephalon. Mezi priority společnosti patří oblast kardiologie, onkologie a volně prodejných léků. V České republice má společnost sídlo v Praze, kde na základě projektu vnitrostátní fúze došlo ke sloučení a přechodu jmění zanikající společnosti Ratiopharm CZ, s.r.o. na Teva Pharmaceuticals ČR, s. r. o. Společnost se zabývá především prodejem a marketingem, zatímco výroba probíhá v závodě v Opavě-Komárově (Teva Czech Industries, s. r. o.). [17] [18]

3.2. Teva Czech Industries, s. r. o.

Dále bude popsána historie a současnost výrobního závodu Tevy v Opavě.

3.2.1. Historie výrobního závodu v Opavě

Historie výrobního závodu společnosti Teva Pharmaceuticals Industries Ltd. sahá až do 19. století. U zrodu stál významný lékárník své doby Gustav Hell, který vytvořil firmu Gustav Hell et Comp. na výrobu dehtových preparátů. Podnik se rozvíjel rychlým tempem a roku 1885 Hell koupil továrnu na výrobu krevní soli v Komárově u Opavy. Továrna byla modernizována a začala zde výroba ichtiolu. Na přelomu 19. a 20. století byla firma Gustav Hell et Comp. jednou z nejvýznamnějších v Evropě. Během bojů o Opavu v r. 1945 byla továrna poškozena a musela se postupně obnovovat.

Po znárodnění dostal podnik jméno Galena. Hlavními produkty byly léčivé přípravky z bylin ve formě kapek, sirupů či emulzí a suspenzí. Po roce 1990 získala Galenu americká firma Ivax Corporation a od r. 2006 je majitelem izraelská nadnárodní firma Teva. Závod dostal obchodní název Teva Czech Industries, s. r. o. [15]

3.2.2. Teva Czech Industries, s. r. o. v současnosti

V závodě se vyrábí široké portfolio generických léčivých přípravků – především antiastmatika, cytostatika, imunosupresiva, hypolipidemika, antihypertenziva aj. - v podobě tablet, tobolek a kapalných lékových forem, dále také volně prodejné léky, účinné farmaceutické látky a rostlinné extrakty. Produkty splňují uznávané standardy kvality a jsou exportovány do řady zemí celého světa, včetně USA a západní Evropy. Na úspěších společnosti a plnění náročných cílů se podílí více než 1500 zaměstnanců. Firma se dělí na dvě divize – divizi Pharma a divizi TAPI. [18]

• Divize Pharma

Divize Pharma se zabývá výrobou, balením a prodejem generických léčivých přípravků. Z celkového objemu produkce společnosti za kalendářní rok dosahuje podíl výroby léčivých přípravků 60-65%. Činnost divize je zajišťována útvarem výroby, který se specializuje na výrobu a balení léčiv v kapalných a pevných lékových formách., dále pak útvarem kvality a útvarem materiálového hospodářství. Na útvaru kvality se řídí, kontrolují a garantují kvalitativní parametry jednotlivých vstupů a výstupů a všech procesů přímo spjatých s výrobní činností firmy. Útvar kvality rovněž zastřešuje audity prováděné národními či mezinárodními autoritami a zákazníky. Na těchto aktivitách se podílí čtyři samostatná oddělení:

- jištění jakosti
- kontrola jakosti
- validace
- mikrobiologie

Útvar materiálového hospodářství zajišťuje logistické, koordinační a obchodní aktivity, mezi něž například patří plánování výroby, nákup, zavádění nových produktů aj. [18]

- **Divize TAPI**

Divize TAPI vyvíjí a vyrábí účinné farmaceutické látky (API) a rostlinné extrakty. Velikou předností je, že ve svém výrobním portfoliu má zastoupeny všechny komerčně využívané námelové alkaloidy. Jako základní suroviny slouží převážně přírodní materiály, přičemž v rámci divize je v mnoha případech zajišťována jak jejich polní produkce, tak šlechtění. Činnost divize je zajišťována útvary výroby, kvality a výzkumu a vývoje. Činnosti útvaru výroby provádějí špičkoví odborníci, kteří trvale inovují a optimalizují všechny výrobní postupy. V moderně vybavených laboratořích je přísně střežena kvalita produktů, což dokládají mezinárodně platné certifikáty.

Útvar kvality je zodpovědný za tyto tři oblasti:

- **kontrola jakosti** – laboratorní testy vyráběných substancí jsou prováděny pomocí nejmodernějších laboratorních technik a přístrojů renomovaných firem, provoz laboratoří je řízen a částečně automatizován systémem LIMS
- **jištění jakosti** – je nastavován a kontrolován systém správné výrobní praxe pro celou divizi TAPI
- **registrace** – po celém světě je registrována dokumentace k postupům výroby a kontrole substancí

Útvar výzkumu a vývoje se zaměřuje na metody separace a syntézy účinných látek, analytické metody a jejich validace a v neposlední řadě také na vývoj vysoce účinných aktivních farmaceutických látek. [18]

3.3. Analýza programu mikrobiologických monitoringů

Za mikrobiologický monitoring jsou zodpovědní pracovníci na oddělení mikrobiologické kontroly, které spadá spolu s dalšími úseky (např. oddělení vstupní kontroly, oddělení stabilit, oddělení kontroly kvality kapalných a pevných lékových forem atd.) pod útvar kontroly kvality divize Pharma. Kontrola kvality je ta část správné výrobní praxe, která se zabývá odběrem vzorků, specifikacemi a zkoušením a dále organizací a dokumentací postupů propouštění konečných produktů. Zajišťuje, aby byly skutečně provedeny nutné a důležité zkoušky a nebyly propuštěny k použití žádné výchozí látky a k expedici a distribuci žádný konečný produkt, dokud jejich kvalita nebyla posouzena a shledána vyhovující. [19]

Útvar OM se tedy zabývá:

- odběry a zkoušením vzorků z MB monitoringů (vzorky MB monitoringů-vzorkování pro rutinní účely pro kvantitativní analýzu mikrobiální zátěže prostor, ovzduší pracovníků a vodních systémů)
- vydáváním interních certifikátů o MB monitoringů
- zasíláním informací o nevyhovujících výsledcích MB monitoringů
- iniciací a šetřením odchylek od laboratorních výsledků MB monitoringů
- navrhováním změn MB monitoringů

Od listopadu 2013 do února 2014 probíhá v prostorech oddělení OM rekonstrukce a stavební úpravy. Cílem této práce je pokusit se zjistit, zda může dojít při přestavbě k ohrožení výsledků analýz, resp. ke kontaminaci vzorků, laboratorních pomůcek, popř. pracovního prostředí. Úpravy jsou zaznamenány v příloze 3 a 4, kde je uvedeno původní uspořádání místností a uspořádání po rekonstrukci.

3.3.1. Základní charakteristika prostor OM

V následujících tabulkách (tabulka 3. 1., tabulka 3. 2. a tabulka 3. 3.) jsou uvedeny místnosti, kde je možná přímá či nepřímá MB kontaminace vzorků a činnosti v nich prováděné před rekonstrukcí. Prostory se dělí na místnosti bez definovaného stupně čistoty a na čisté prostory, které jsou určeny pro provádění mikrobiologických testů. V tabulce 3. 4. jsou uvedeny ostatní místnosti, které se na oddělení nacházejí, ale pro MB monitoring jsou irelevantní nebo se nepoužívají.

Tab. 3. 1. - Prostory bez definovaného stupně čistoty

Označení místnosti	Název	Činnost
41	Infekční box	Práce s infekčním materiálem, práce s živými mikroorganismy, testování růstových vlastností mikrobiologických půd a médií, testy účinnosti konzervačních látek, biochemická identifikace mikroorganismů, validační činnost.
45	Kultivační místnost	V místnosti jsou umístěny termostaty - kultivační komory.
48	Infekční místnost	Práce s infekčním materiálem, práce s živými mikroorganismy, hodnocení výsledků MB analýz, práce s infekčním materiálem, Gramovo barvení a mikroskopie.
49	Laboratoř	Administrativní zpracování vzorků, stanovení TOC, skladování vzorků, měření pH a vodivosti.
50	Přípravna	Příprava všech kultivačních půd a pracovních roztoků, sterilizace autoklávem, příprava laboratorní vody, dekontaminace použitého materiálu, laboratorní práce spojené s provozem OM PQC.
51	Umývárna	Mytí skla, laboratorního zařízení a jiných pomůcek, horkovzdušná sterilizace a sušení laboratorního skla a ostatních pomůcek, příprava pomůcek a dalšího materiálu pro horkovzdušnou i parní sterilizaci, rozpouštění médií v mikrovlnné troubě

Zdroj: (Firemní dokumentace)

Čisté prostory a jsou klasifikovány podle požadovaných charakteristik prostředí. Každá činnost vyžaduje přiměřenou úroveň čistoty prostředí za provozu, aby bylo minimalizováno riziko mikrobiální nebo částicové kontaminace produktu nebo zpracovávaných materiálů.

Aby bylo dosaženo požadovaných podmínek ve stavu "za provozu", mají být tyto prostory navrženy tak, že bude dosaženo určité definované úrovně čistoty vzduchu ve stavu "za klidu". Čisté prostory a zařízení jsou klasifikovány v souladu s EN ISO 14644-1 a jsou rozlišovány 4 třídy čistoty.

Tab. 3. 2. - Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci čistých prostor ve stavu "za provozu"

Třída	Doporučené limity pro mikrobiologickou kontaminaci (a)			
	Vzorkování vzduchu CFU/m ³	Petriho miska (průměr 90 mm)CFU/4 hod (b)	Kontaktní desky (průměr 55 mm)CFU/desk a	Otisk rukavice5 prstů CFU/rukavice
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Zdroj: (Firemní dokumentace)

Čisté prostory na OM jsou rozděleny do dvou funkčních jednotek (místnost č. 55 je situována zvlášť, má zvláštní vchod a neprovádí se zde monitoring čistých prostor. Slouží jako úklidová komora pro praní oděvů).

Tab. 3. 3. - Seznam čistých prostor

Označení místnosti	Název	Činnost
58 A	Prokládací okno	Přesun materiálu do čistých prostor
59	Očkovací box	Zde jsou prováděny analýzy
60	Očkovací box	
64	Očkovací box	
65	Očkovací box	

Zdroj: (Firemní dokumentace)

Tab. 3. 4. - Ostatní místnosti

Označení místnosti	Název	Činnost	
41 A	Personální propust	-	Místnosti bez definovaného stupně čistoty
41 B	Strojovna VZT č. 16	-	
43	Chodba	-	
44	Laboratoř	Místnost není používána	
46	Předsíň		
47	Sklad	Sklad je určen ke skladování ostatního materiálu, který není náchylný k případné změně teploty	
52	Zádveří	-	
53	Kompresor	-	
54	Strojovna VZT č. 13	-	
55	Prádelna	-	
73	Šatna muži	-	
74	Vstupní chodba	Místnost slouží jako hlavní vstup na OM	
78	Chodba		
79	Laboratoř	Místnost není používána	
80	Kancelář		
81	Sklad	Sklad je primárně určen ke skladování mikrobiologických médií a látek používaných k jejich přípravě	
82	Sklad	Místnost není používána	
56	Úklidová komora	-	Čisté prostory
57	Vstupní filtr	-	
58	Chodba	-	
61	Vstupní filtr	-	
62	Úklidová místnost	-	
63	Chodba	-	
67	Úklidová komora	-	

Zdroj: (Firemní dokumentace)

3.3.2. Aplikace metody FMEA

a) Přípravná fáze

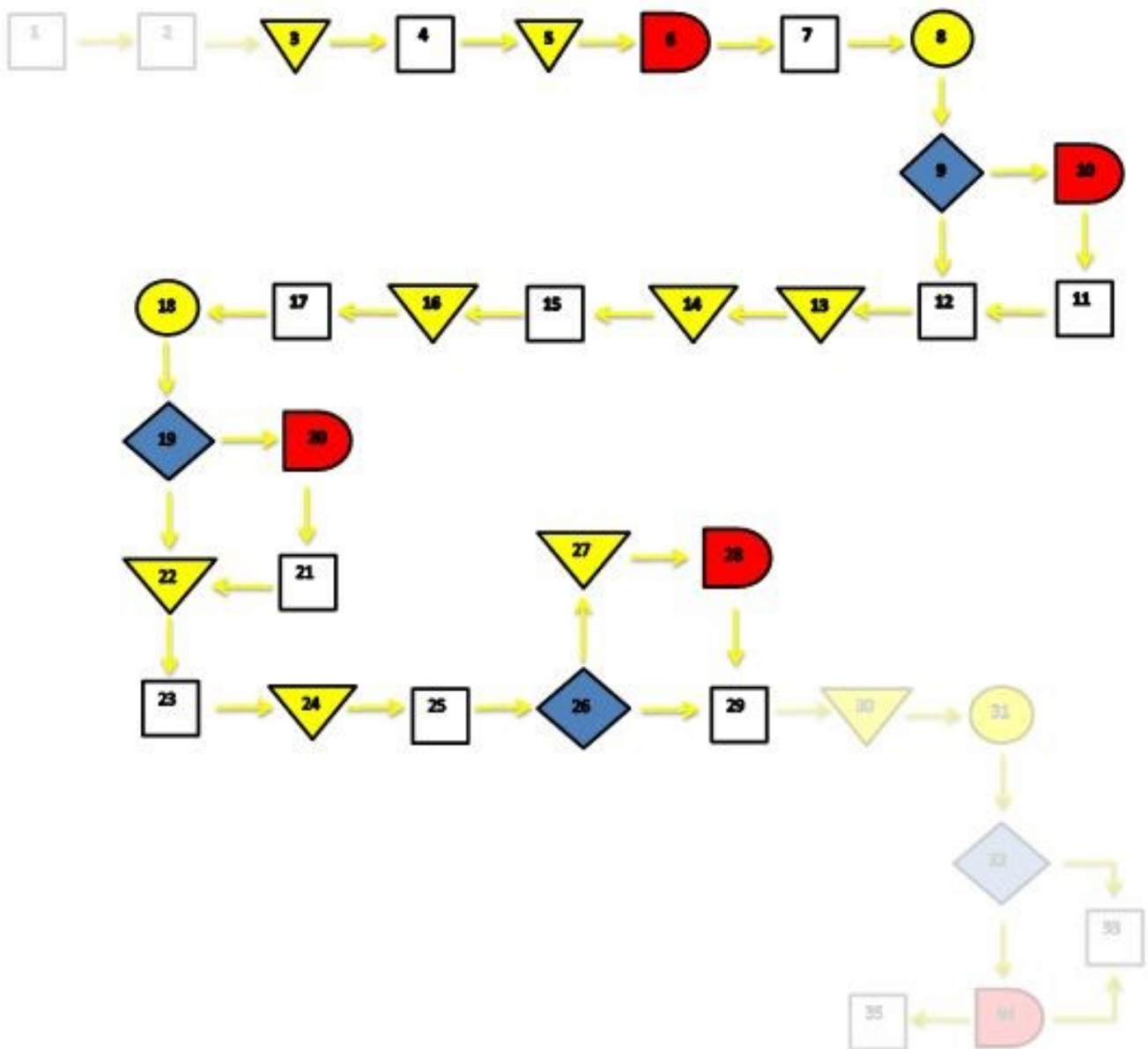
- **Stanovení procesu a produktu pro analýzu**

Proces, který bude analyzován metodou FMEA je celý proces mikrobiologického monitoringu léčivého přípravku od vstupu na oddělení OM až po likvidaci vzorku. Jedná se o rutinní proces monitoringu pro kontrolu kvality s cílem zjistit mikrobiologickou nezávadnost léčivého přípravku. Roli zákazníka resp. roli interního zákazníka v tomto případě hraje oddělení QC a je nutná záruka, že OM podává věrohodné výsledky analýz. Jak již bylo řečeno, na OM probíhají stavební úpravy a ohrožení tohoto procesu z důvodu možných nevyhovujících podmínek může mít dalekosáhlé následky. Pokud by analýza vzorku léčivého přípravku vedla k nevyhovujícím výsledkům resp. k falešně pozitivním výsledkům, mohlo by dojít v krajním případě ke stažení a k likvidaci vyrobených šarží analyzovaného přípravku, což by vedlo k vysokým finančním ztrátám pro podnik.

- **Data a informace o procesu a produktu**

Tok materiálu a všechny činnosti (procesy) s ním související jsou zachyceny pomocí procesní mapy na obrázku 3. 1. V tabulce 3. 5. je pak uvedena kategorizace těchto činností a zároveň místnosti, kde jsou prováděny. Pro úplnost a lepší pochopení procesu zpracování vzorku jsou uvedeny i činnosti předcházející vstupu vzorku na OM a dále i činnosti, které následují po likvidaci vzorku. Ta část procesu, která bude pro tuto bakalářskou práci analyzována, je na schématu i v tabulce zvýrazněna.

Obr. 3. 1. - Mapa procesu mikrobiologického monitoringu



Zdroj: (Vlastní zpracování)

Tab. 3. 5. - Činnosti v procesu mikrobiologického monitoringu

	Činnost	Kategorie	Místnost manipulace se vzorkem
1	Vzorkování ve výrobě	Operace	-
2	Přesun vzorku na OM	Operace	-
3	Vstup vzorku na OM	Vstup	70
4	Převzetí vzorku	Operace	74
5	Uložení vzorku do skříně	Skladování	49
6	Čekání na schválení v LIMS	Čekání	-
7	Tisk pracovního protokolu	Operace	-
8	Kontrola pracovního protokolu	Kontrola	-
9	V pořádku ano/ne	Rozhodování	-
10	Čekání na opravu	Čekání	-
11	Oprava	Operace	-
12	Příprava vzorku	Operace	49
13	Uložení vzorku do přepravky	Skladování	49
14	Zápis do provozní knihy	Skladování	-
15	Přesun vzorku	Operace	43
16	Uložení vzorku na chodbu	Skladování	43
17	Nachystání pomůcek	Operace	50, 51
18	Kontrola pomůcek	Kontrola	-
19	V pořádku ano/ne	Rozhodování	-
20	Čekání na opravu	Čekání	-
21	Oprava	Operace	-
22	Uložení do materiálové propusti	Skladování	58 A, 63 A
23	Desinfekce	Operace	-
24	Uložení do čistých prostor	Skladování	59, 60, 64, 65
25	Zpracování vzorku v čistých prostorech	Operace	-
26	Kultivace ano/ne	Rozhodování	-
27	Uložení vzorku v kultivační místnosti	Skladování	45
28	Analýza vzorku	Operace	48
29	Likvidace	Operace	50
30	Zápis výsledků do systému	Skladování	-
31	Kontrola	Kontrola	-
32	Odchylka ano/ne	Rozhodování	-
33	Šetření odchylky	Operace	-
34	Čekání na chválení	Čekání	-
35	Vystavení certifikátu	Operace	-

Zdroj: (Vlastní zpracování)

Následující odstavce popisují pouze činnosti kategorie „operace“, které přímo souvisejí s manipulací se vzorkem, posunují proces dále a byly vybrány pro analýzu FMEA.

- **Převzetí vzorku**

K převzetí vzorku dochází v místnosti 70. u schodiště před vstupem na OM. Vzorky odebírají pracovníci ve výrobě a předávají je pracovníkům OM. Vzorky jsou obvykle uloženy ve svých primárních obalech, někdy i v sekundárních. Vzorky i s obalem jsou ihned po přijetí uloženy do kontrolované místnosti, laboratoř č. 49, v označených uzamykatelných skříních. Vzorky jsou prostorově odděleny na vzorky před provedením MB analýz, po provedení MB analýz čekající na vyhodnocení a vzorky na validace MB metod. Po přijetí vzorku do laboratoře je daný vzorek podroben MB testování. MB analýza kvality trvá minimálně 7 dní od nasazení MB analýzy. Pokud je ve vzorku zjištěna mikrobiální aktivita, prodlužuje se analýza o délku identifikace. Identifikace kontaminujících mikroorganismů může trvat i 21 dní. Po tuto dobu jsou vzorky uloženy ve skříní.

- **Tisk pracovního protokolu**

Nejprve je potřeba zadat požadavek pro analýzu přípravku do systému LIMS. Poté co, je analýza schválena, může dojít k vytištění pracovního protokolu, kde je uveden postup analýzy a metoda provedení analýzy. Bez schválení pracovní protokol nelze vytisknout. Postup analýzy vzorku a výběr správné metody analýzy kontroluje pověřený specialista.

- **Příprava vzorku**

Vzorky se připravují v sadách po 13 v laboratoři č. 49. Konkrétní příprava vzorku závisí na povaze vzorku/přípravku, tzn. zda-li se jedná o pevný vzorek (např. tableta) nebo kapalný (např. nosní sprej). Přípravky odebrané na začátku výroby, uprostřed a na konci výroby jedné šarže se smíchají dohromady a vznikne jeden vzorek. Za přípravu je odpovědný proškolený specialista a je povinen dodržovat opatření, aby nedošlo ke kontaminaci vzorku. Vzorky se pak nachystají do přepravky a provede se zápis do provozní knihy. Zbytek nepoužitých vzorků se uloží zpátky do skříně.

- **Přesun vzorku**

Vzorky nachystané v přepravce se přesunou na nerezový pojízdný stůl na chodbě č. 43, kde je pak pověřený pracovník překontroluje a spolu s nachystanými pomůckami přesune do materiálové propusti č. 58 A nebo 63 A. Při přípravě materiálu do čistých prostor je pracovník povinen zkontrolovat pracovní list a všechna použitá média.

- **Nachystání pomůcek**

Vzorky se odebírají vhodnými vzorkovacími pomůckami, které nesmí ovlivnit mikrobiologickou jakost vzorkované látky. Pro vzorkování kapalin se používají sterilní pipety, pevné látky se vzorkují čistými sterilními nerezovými lžícemi. Vzorkovací pomůcky jsou zabaleny do fólie Steriking a sterilizují se v autoklávu. Fólie je opatřena indikátorem sterilizace. V případě sypkých materiálů lze na vzorkování použít jednorázové sterilní lžičky. Vzorkovací pomůcky jsou jednorázové.

- **Zpracování vzorku v čistých prostorech**

Materiál pro zpracování v čistých prostorech se dovnitř vpravuje přes materiálové propusti. Materiálem se rozumí analyzované vzorky (léčivé přípravky, výchozí látky a obalové materiály, purifikovaná a čištěná voda, vzorky z monitoringu), media, filtrační soupravy, nálevky, filtry, pipety, špičky k pipetám, živé kultury na discích nebo kryozkumavkách pro zátěžové testy a další pomůcky pro analýzu. Do propustí se materiál vkládá z chodby před očkovacími boxy. Vše kromě vzorků popsaných lihovým fixem se v materiálové propusti desinfikuje postříkem 70% etanolem. Zpracování vzorků pro stanovení mikrobiální kontaminace se provádí vždy v čistých prostorech. Všechny analýzy se provádějí v laminárních/biohazardních boxech umístěných v čistém prostoru. Vzorky musí zpracovávat pouze řádně proškolení pracovníci. U každého vzorku je nutné provést negativní kontrolu pro kontrolu práce operátora a monitoring kontaminace prostor. Analýza se provádí dle příslušné analytické metody uvedené v pracovním listě k vzorku. Po provedení analýzy jsou vzorky umístěny do termostatu. Po uběhnutí doby kultivace, provede odpovědný specialista vyhodnocení výsledků MB analýzy.

- **Analýza výsledků a likvidace vzorku**

Vzorky jsou analyzovány v místnosti č. 41 nebo č. 48 a dochází k jejich likvidaci. Vzorky a použité pomůcky jsou dekontaminovány v místnosti č. 50 - přípravně.

b) Fáze aplikace metody FMEA

FMEA je metoda, kde se hodnocení rizika provádí na základě klasifikace závažnosti, výskytu a detekce možné chyby v provádění mikrobiologického monitoringu k hodnocení kvality léčivého přípravku. Navržené stupnice ohodnocení těchto tří faktorů jsou zaznamenány do jednoduchých tabulek.

Závažnost (S - Severity) je stanovena na základě ohrožení průběhu monitoringu kvality léčivého přípravku.

Tab. 3. 6 - Klasifikace závažnosti

Závažnost	Kritérium	Klasifikace
Velmi málo významná	Monitoring proběhne standartním způsobem	2
Velmi nízká	Výsledek monitoringu není ovlivněn	4
Střední	Ohrožení výsledku monitoringu	6
Velmi vysoká	Nutné opakování monitoringu	8
Kritická bez výstrahy	Zkreslený výsledek monitoringu	10

Zdroj: upraveno dle (<http://www.fmeainfocentre.com/handbooks/FMEA-N2.pdf>)

Výskyt (O - Occurence) představuje pravděpodobnost chyby v průběhu mikrobiologického monitoringu a je posuzován na základě odhadu nebo zkušeností. Informace mohou pocházet z výročních zpráv o jakosti produktů, z šetření odchylek a zpráv z mikrobiologického monitoringu.

Tab. 3. 7 - Klasifikace výskytu

Výskyt chyby	Četnost	Klasifikace
Velmi malý výskyt	1 x rok	2
Občasný výskyt	1 x kvartál	4
Častý výskyt	1 x měsíc	6
Vysoký výskyt	1 x týden	8
Velmi vysoký výskyt	1 x den	10

Zdroj: upraveno dle (<http://www.fmeainfocentre.com/handbooks/FMEA-N2.pdf>)

Detekce (D - Detection) představuje schopnost pracovníků MB kontroly odhalit, zda došlo k chybě v provádění mikrobiologického monitoringu nebo ne a hodnotí se pomocí odhadu nebo zkušeností.

Tab. 3. 8. - Klasifikace detekce

Detekce	Kritérium	Klasifikace
Velmi vysoká	Je vysoká naděje na odhalení potenciální chyby	2
Středně vysoká	Je středně vysoká naděje na odhalení potenciální chyby	4
Nízká	Je malá naděje na odhalení potenciální chyby	6
Slabá	Je slabá naděje na odhalení potenciální chyby	8
Absolutně nejistá	Je téměř jisté, že při monitoringu chyba nebude odhalena	10

Zdroj: upraveno dle (<http://www.fmeainfocentre.com/handbooks/FMEA-N2.pdf>)

Ohodnocením závažnosti, výskytu a detekce pro každou činnost se vypočte číslo priority rizika (RPN - Risk Priority Number):

$$\mathbf{RPN = S \times O \times D}$$

Na základě hodnot RPN bude každá operace zhodnocena z pohledu úrovně možného rizika ovlivnění mikrobiologického monitoringu a následně ovlivnění výsledku analýzy. Tato úroveň rizika se porovná s kritériem přijatelnosti. Jako kritérium přijatelnosti nebude zvolena konkrétní hodnota RPN, protože konkrétní číslo může být zavádějící a může dojít k umělému podhodnocování výsledků. Z mnoha možností, podle kterého lze volit kritérium přijatelnosti, bylo vybráno Paretovo pravidlo. Paretovo pravidlo neboli Paretův princip říká, že za 80 % následků chyb může jen 20 % chyb, proto budou vybrány ty chyby, resp. ty příčiny chyb z tabulky FMEA, které mají z 20 % nejvyšší hodnoty RPN. U těchto činností budou následně doporučena nápravná opatření.

Analýza současného stavu

U jednotlivých operací budou dále popsány chyby, které mohou ovlivnit výsledek analýzy nebo ji zcela znemožnit. Je také nutné zohlednit fakt, že při prováděných stavebních pracích přechodně vznikly nevyhovující podmínky pro všechny pracovníky OM a pro provádění všech jejich činností. Na základě působení nových faktorů, jako je volný pohyb dělníků a jiných osob po prostorech OM v nevyhovujících oděvech (kromě čistých prostor), zvýšení prašnosti a jiných možností kontaminace z vnějšího prostředí, hlučnosti dělníků a v neposlední řadě působení stresu, se zvýšil potenciál pro chybování i u velmi dobře proškolených pracovníků OM. Možnost detekce chyby se tím pádem snižuje, což se v analýze FMEA projevilo vyššími hodnotami její klasifikace. Také dochází k prodlužování jednotlivých činností.

- **Převzetí vzorku**

Vzorky, které jsou přebírány pracovníkem OM, mohou být nesprávně označeny už ve chvíli, kdy byly odebrány při vzorkování ve výrobě. Vzorky jsou uloženy ve svých primárních nebo sekundárních obalech, které umožňují tuto záměnu detekovat. Pravděpodobnost záměny obsahu primárního obalu je velmi nízká. Vzorek může být kontaminován před předáním vzorku na OM, proto by měl pracovník OM překontrolovat neporušenost primárního obalu.

- **Tisk pracovního protokolu**

Jak již bylo řečeno, vzorek nemůže být připraven k analýze bez vytisknutého pracovního protokolu. Pokud by pracovník pokračoval k chystání vzorků k analýze, mohl by udělat chybu v přípravě a došlo by ke znehodnocení vzorků. Pracovníci jsou proškolení a k této chybě dochází málo. Další chybou, která může nastat, je neproběhlá kontrola pracovního protokolu pověřeným specialistou. Na pracovním protokolu může být uvedena metoda analýzy, která není kompatibilní s daným typem vzorku/přípravku a analýza bude nesprávně provedena.

- **Příprava vzorku**

Při přípravě vzorku je zodpovědný za chybu pouze pracovník. Vzorek k analýze může být připraven nesprávným způsobem nebo může být kontaminován při přípravě. V obou případech může být provedena analýza s nevěrohodnými výsledky a je nutné její opakování. V případě kontaminace vzorku může dojít ke zkresleným výsledkům analýzy. Kontrola je u této činnosti problematická a spoléhá se na dostatečné proškolení pracovníků.

Je ale potřeba brát v úvahu fakt zhoršených pracovních podmínek při monitoringu, a tak chyba nemusí být odhalena.

- **Přesun vzorku**

Při přesunu sady vzorků v přepravce se může stát, že ne všechny vzorky budou v sadě přítomny. Může také dojít k záměně vzorku se vzorkem v jiné sadě, proto je nutná kontrola proškoleným pracovníkem před vstupem vzorků do čistých prostor, zda vše odpovídá pracovnímu protokolu.

- **Nachystání pomůcek**

Při nachystání pomůcek ke vstupu do čistých prostor je nejproblematičtější určit, zda jsou všechny pomůcky sterilní. Jednorázové pomůcky mohou být kontaminované už od výrobce nebo poškozením obalu zajišťujícím sterilitu. Výrobce je povinen garantovat sterilitu sterilních pomůcek. Nesterilní pomůcky od výrobce se sterilizují autoklávem a jsou opatřeny detekčními pásky, které slouží k ověření funkčnosti proběhlé sterilizace. Neporušenost obalu je povinen kontrolovat proškolený pracovník. Sterilizované laboratorní sklo je rovněž opatřeno detekční páskou a datem expirace, která činí jeden měsíc. Po uplynutí této doby se sklo nesmí použít. Ke kontaminaci růstových médií může také dojít. Média mohou být kontaminovaná už od výrobce a provádí se negativní kontrola jejich růstových vlastností. Připravované média jsou zpracovány v automatické varně a rozplňovány systémem, kde jsou sterilizovány UV zářením nebo jsou dále sterilizovány v autoklávu. Opět se provádí negativní kontrola růstových vlastností.

- **Zpracování vzorku v čistých prostorech**

Při přesunu vzorku a pomůcek do materiálové propusti se vše desinfikuje postřikem 70 % etanolem. Vzorky označené lihovým fixem by se postříkat neměly, ovšem může se stát, že se postřík na vzorky dostane a označení se smyje. Pracovník provádějící analýzu má zkontrolovat všechny vzorky s pracovním protokolem, a pokud je označení nečitelné, může se zpozdit analýza či vůbec nebude možné ve zpracování vzorku a v následné kultivaci pokračovat. Další, co může ohrozit výsledek analýzy je kontaminace čistých prostor. Jak bylo dříve uvedeno, čisté prostory jsou takové prostory, kde je eliminováno riziko jak mikrobiální tak částicové kontaminace připravovaného vzorku. Ovšem existují možnosti, jak by k této kontaminaci mohlo dojít. Pracovník může tyto prostory kontaminovat nedostatečným umytím rukou nebo infekčním onemocněním. Prevencí je řádné proškolení pracovníka.

Také prostory může kontaminovat přepravka se vzorky, která je před zpracováním uložena na chodbě, kde se pohybují pracovníci stavební firmy a je zde rovněž možnost kontaminace obalů vzorků a přepravky. Riziko narůstá, pokud se tato přepravka nedesinfikuje a přenáší se rovnou do čistých prostor. Prevencí je v tomto případě zpracování vzorku ve funkčním laminárním boxu, který zajišťuje dostatečně sterilní práci. Pracovníci v čistých prostorech užívají bezúletové oblečení, které se sterilizuje v autoklávu a jednorázové sterilní rukavice. Funkčnost laminárního boxu a vzduchotechniky zajišťují pravidelné servisní kontroly. Pro kontrolu sterility prostředí slouží negativní kontrola pomocí Petriho misky s růstovým médiem uloženou v místnosti a v laminárním boxu.

- **Analýza výsledků a likvidace vzorku**

Po kultivaci vzorků v kultivačních boxech se provádí jejich analýzy. Může dojít k tomu, že nebude pozorován žádný růst mikroorganismů, ovšem bude to z toho důvodu, že dané médium nebylo vhodné. Buď to může být nevhodným složením média od výrobce nebo použití nesprávného média při přípravě, či médium může být denaturováno ve vodní lázni při přípravě vzorku v čistých prostorech. Kontrolu vhodnosti média poskytuje pozitivní kontrola růstových vlastností, záměně média a možné denaturaci se předchází řádným proškoleným pracovníka.

Současná situace je analyzována ve formulářích uvedených v příloze 1 pomocí FMEA metody.

4. Návrh řešení optimalizace procesu monitoringu

Pomocí analýzy FMEA celého procesu monitoringu vzorku léčivého přípravku bylo nalezeno 14 možných závad, které mají vliv na průběh procesu. Tyto závady měly celkem 25 možných příčin. Dle Paretova principu bylo vybráno 20 % závad a jejich příčin, které dle hodnot RPN mají největší vliv na průběh procesu. Těchto pět závad je pro shrnutí uvedeno v tabulce č. 4. 1.

Tab. 4. 1. - Výsledek FMEA analýzy

	Příčina závady	Závada	Operace	RPN
1	Kontaminované pomůcky, oblečení, ruce, prostředí	Kontaminovaný vzorek	Příprava vzorku	400
2	Smazání označení vzorku desinfekcí etanolem	Chybějící označení vzorku	Zpracování vzorku v čistých prostorech	288
3	Kontaminovaná přepravka s pomůckami	Kontaminované čisté prostory	Zpracování vzorku v čistých prostorech	400
4	Kontaminované dedikované oblečení/kontaminované ruce	Kontaminované čisté prostory	Zpracování vzorku v čistých prostorech	400
5	Denaturace média	Neproběhlá kultivace	Analýza výsledků a likvidace vzorků	320

Zdroj: (Vlastní zpracování)

Obecně by šlo říci, že za většinou možných chyb mohou stát zhoršené pracovní podmínky a stres pracovníků a tudíž po odeznění této situace by k chybám nemělo docházet. Následující preventivní opatření mají za úkol pomoci zabránit vzniku chyb při probíhající přestavbě, ale zároveň poslouží jako podklad k případnému řešení chyb, na které probíhající stavební práce nemají až takový vliv.

Ad 1. Jako první problém se autorce jeví kontaminace vzorku při přípravě před jeho analýzou v čistých prostorech. Tato chyba vzhledem k tomu, že není provedena dostatečná kontrola připravujícího pracovníka, může vézt až k falešně pozitivním výsledkům analýzy, a k nutnosti šetření nevyhovujícího výsledku. Vzhledem k dočasným nevyhovujícím podmínkám a zvýšené psychické zátěži na pracovníky, by bylo vhodné pověřit jinou nezávislou osobu, která by měla nad přípravou dohled. Také jsou důležitá preventivní opatření jako dostatečné umytí rukou, pomůcek a práce v prostorech, které umožňují sterilní přípravu a nemůže dojít ke kontaminaci vzorku z vnějšího prostředí. Klíčovou úlohu v tomto ohledu hraje školení pracovníků a pochopení těchto opatření.

Ad 2. Autorka za další problematickou část procesu považuje operaci „Zpracování vzorků v čistých prostorech“, kde hodnoty RPN jsou ze všech operací nejvyšší. První závada vzniká při přesunu vzorků v přepravce přes materiálovou propust. Provádí se totiž desinfekce všech materiálů 70 % etanolem. U vzorků, které jsou označeny lihovým popisovačem, může dojít ke smazání označení a je zde veliký potenciál pro jejich záměnu. Sice jsou pracovníci upozorněni, že není vhodné tyto vzorky postříkovat, ovšem přesto může k tomu dojít. Řešením je použití permanentního popisovače, který nemá inkoust na lihové bázi, ale na bázi olejové. Investice do těchto popisovačů se jeví jako větší než do lihových, ale návratnost bude rychlá. Pokud nebudeme brát v potaz odolnost olejového inkoustu vůči lihu, tak další výhodou je větší výdrž inkoustové náplně, nevysychající hrot-popisovač tak může zůstat delší dobu bez víčka a dále jsou tyto fixy použitelné na všechny povrchy včetně plastů, skla, ale i na povrchy vysoce porézních materiálů. Inkoust lze smazat acetonem.

Ad 3. Nedostatečná desinfekce přepravky vede k další hrozbě a to ke kontaminaci čistých prostor. Přepravka spolu s povrchem plastových sáčků a jiných fólií, ve kterých jsou uloženy vzorky a pomůcky, může být kontaminována poté, co se dostane na chodbu č. 43, kde dochází k pohybu dělníků a jiných osob zúčastněných při stavebních pracích. Vzorky a pomůcky jsou pomocí obalů chráněny před přímou kontaminací, ovšem pokud dojde ke kontaminaci čistých prostor, může být přesto ohrožen výsledek analýzy probíhající, i dokonce analýz budoucích. I v tomto případě se jeví jako vhodné preventivní opatření použití popisovačů na olejové bázi.

Ad 4. Ke kontaminaci čistých prostor, která znemožní provádění analýz, může dojít i prostřednictvím nedostatečně umytých rukou. Situace na oddělení vyžaduje zvýšenou potřebu hygienických opatření při veškerých činnostech, proto jsou vhodné výstražná opatření typu POKA - YOKE . Výstražným opatřením může být například blikající tabule před vstupem do čistých prostor s nápisem „UMYJ SI RUCI“ nebo elektronický systém zabezpečující otevření dveří až po použití desinfekčního prostředku na ruce. Tyto opatření by byla vhodná nejen v průběhu přestavby, ale eliminovaly by chyby toho typu i v budoucnosti.

Ad 5. Při analýze výsledků může dojít k tomu, že neproběhne kultivace. Nejdůležitější příčinou této chyby se jeví denaturace (znehodnocení) živného média při přípravě vzorků v čistých prostorech. K denuraci může dojít prostřednictvím vysoké teploty lázně, která udržuje médium v tekutém stavu. K zabránění nastavení vysoké teploty lze použít opět systém opatření POKA YOKE. Preventivním opatřením může být systém kontroly nastavené teploty s výstražným zvukovým signálem nebo nemožnost nastavit vyšší teplotu než je optimální.

V přílohách 3. a 4. je uveden plán oddělení mikrobiologického monitoringu před představou a po přestavbě. Z plánů je patrné, že se přestavba nedotkne skoro všech místností, které slouží k přímé manipulaci se vzorkem (místnosti jsou uvedené v tabulce č. 3. 1). Stavební úpravy se dotknou pouze místnosti č. 48 - infekční místnosti, která slouží k posuzování výsledků analýz a případná kontaminace by výsledek neohrozila a místnosti č. 45 - kultivační místnosti, kde jsou vzorky pečlivě uloženy v kultivačních boxech a také nehrozí jejich znehodnocení.

5. Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo na základě analýzy FMEA určit potenciální chyby v procesu mikrobiologického monitoringu léčivého přípravku, pokusit se navrhnout možná řešení těchto chyb a odhadnout, zda by při přestavbě mohly být ohroženy analýzy a jejich výsledky.

Teoretická část práce se zabývá pojetím kvality a řízením kvality, řízením rizik a metodou FMEA a následně mikrobiologickým monitoringem. V prvních kapitolách byl definován pojem kvalita a řízení kvality a jeho důležitost pro podniky i pro potenciální zákazníky. Dále byl teoreticky vymezen vývoj přístupů k řízení kvality a současné přístupy k řízení kvality jako je koncepce na bázi odvětvových standardů, koncepce na bázi norem ISO a koncepce TQM. Dále je pak v bakalářské práci popsáno řízení rizik ve farmacii a nejčastěji používaná metoda analýzy rizik – FMEA. Byly definovány i teoretické základy mikrobiální jakosti, jež je jedním z nejdůležitějších parametrů hodnocení kvality léčivých přípravků.

Praktická část práce je věnována analýze rizik FMEA, která proběhla na oddělení mikrobiologického monitoringu u farmaceutické společnosti TEVA Czech Industries s. r. o. V úvodu je představení společnosti, historie výrobního závodu v Opavě a současná organizační struktura. Poté je bližší seznámení s oddělením zodpovědným za provádění mikrobiologického monitoringu léčivých přípravků v rámci kontroly kvality. V období od listopadu 2013 do února 2014 proběhla na tomto oddělení přestavba některých prostor. Byl popsán a graficky znázorněn proces mikrobiologického monitoringu a analýzou FMEA byly zjištěny nedostatky v procesu a chyby, které mohou potenciálně nastat. Autorkou byly navrženy možná nápravná opatření, pomocí kterých by se v průběhu přestavby mohla snížit chybovost pracovníků. Využití těchto opatření by mohlo mít smysl i po skončení stavebních úprav. K přímému ohrožení analýz a jejich výsledků ze strany pracovníků stavební firmy nedošlo.

Seznam použité literatury

Odborné publikace

- 1) BLECHARZ, Pavel. *Základy moderního řízení kvality*. 1. vyd. Praha: Ekopress, 2011, 122 s. ISBN 978-80-86929-75-0.
- 2) BRIŠ, Petr. *Management kvality*. 2. dopl. vyd. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2010. ISBN 978-80-7318-912-9.
- 3) LUKÁŠOVÁ, Růžena. *Organizační kultura: od sdílených hodnot a cílů k vyšší výkonnosti podniku*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, 174 s. ISBN 80-247-0648-2.
- 4) METYŠ, Karel a Peter BALOG. *Marketing ve farmacii*. 1. vyd. Praha: Grada, c2006, 208 s. ISBN 80-247-0830-2.
- 5) NENADÁL, Jaroslav. *Moderní management jakosti: principy, postupy, metody*. Vyd. 1. Praha: Management Press, 2008, 377 s. ISBN 978-80-7261-186-7.
- 6) SPEJCHALOVÁ, Dana. *Management kvality*. Vyd. 3. Praha: Vysoká škola ekonomie a managementu, 2011, 211 s. ISBN 978-80-86730-68-4.
- 7) SUCHÁNEK, Petr. *Kvalita jako faktor konkurenceschopnosti podniku*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita. Ekonomicko-správní fakulta, 2011, 132 s. ISBN 978-802-1056-886.
- 8) ŠKRLA, Petr a Magda ŠKRLOVÁ. *Řízení rizik ve zdravotnických zařízeních*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008, 199 s. ISBN 978-802-4726-168.
- 9) VEBER, Jaromír. *Řízení jakosti a ochrana spotřebitele*. 2., aktualiz. vyd. Praha: Grada, 2007, 201 s. ISBN 978-80-247-1782-1.
- 10) VEBER, Jaromír. *Management kvality, environmentu a bezpečnosti práce: legislativa, systémy, metody, praxe*. 2. aktualiz. vyd. Praha: Management Press, 2010, 359 s. ISBN 978-80-7261-210-9.
- 11) VEBER, Jaromír a Jitka SRPOVÁ. *Podnikání malé a střední firmy*. 3. aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012, 332 s. Expert (Grada). ISBN 978-80-247-4520-6.

Ostatní dokumentace

12) ČSN EN ISO 9000. *Systémy managementu kvality – Základní principy a slovník*.

Praha: Český normalizační institut, 2006. 64 s. Třídící znak 01 0300.

13) ZEMAN, Martin. *Zavedení metody FMEA do podniku Störi Mantel s.r.o.* Zlín, 2010.

Dostupné z:

https://dspace.k.utb.cz/bitstream/handle/10563/11911/zeman_2010_dp.pdf?sequence=

1. Diplomová práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Firemní dokumentace

Elektronické dokumenty

14) CAYMAN BUSINESS SYSTEMS. *Failure Mode Effects Analysis* [online]. 2004, 161

s. [cit. 2014-05-11]. Dostupné z: <http://www.fmeainfocentre.com/handbooks/FMEA-N2.pdf>

15) NAVRÁTIL, Boleslav. Gustav Hell: Zakladatel továrny na léčiva. *Opavský a*

Hlučínský deník [online]. 2012 [cit. 2014-05-11]. Dostupné

z: http://opavsky.denik.cz/zpravy_region/historie-gustav-hell03062012.html

16) SÚKL: *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2010 [cit. 2014-04-20]. Dostupné

z: <http://www.sukl.cz/>

17) TEVA PHARMACEUTICALS CR., *TEVA: GROUP MEMBER* [online]. 2007 [cit.

2014-04-20]. Dostupné z: <http://www.teva.cz/>

18) TEVA PHARMACEUTICALS CR. *TEVA: live your life* [online]. 2014 [cit. 2014-05-

11]. Dostupné z: <http://www.tevapharm.cz/web/structure/4.html>

19) *Ústav biochemie a mikrobiologie: Vysoká škola chemicko-technologická v*

Praze [online]. 2014 [cit. 2014-05-11]. Dostupné z: <http://biomikro.vscht.cz/cz/>

Seznam zkratk

API	Účinná farmaceutická substance
CFU	Colony-Forming Unit
ČSN	Česká státní norma
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis
FMECA	Failure Modes, Effects and Critical Analysis
FTA	Fault Tree Analysis
ISO	International Organization for Standardization
LIMS	Laboratory information management system
MB	Mikrobiologický
OM	Oddělení mikrobiologie
QRM	Quality Risk Management
RPN	Risk Priority Number
s. r. o.	Společnost s ručením omezeným
SVP	Správná výrobní praxe
SÚKL	Státní úřad pro kontrolu léčiv
TCI	Teva Czech Industries s. r. o.
TQM	Total Quality Management
VZT	Vzduchotechnika

Prohlášení o využití výsledků bakalářské práce

Prohlašuji, že

- jsem byla seznámena s tím, že na mou bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. – autorský zákon, zejména § 35 – užití díla v rámci občanských a náboženských obřadů, v rámci školních představení a užití díla školního a § 60 – školní dílo;
- beru na vědomí, že Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava (dále jen VŠB-TUO) má právo nevýdělečně, ke své vnitřní potřebě, diplomovou (bakalářskou) práci užít (§ 35 odst. 3);
- souhlasím s tím, že diplomová (bakalářská) práce bude v elektronické podobě archivována v Ústřední knihovně VŠB-TUO a jeden výtisk bude uložen u vedoucího diplomové (bakalářské) práce. Souhlasím s tím, že bibliografické údaje o diplomové (bakalářské) práci budou zveřejněny v informačním systému VŠB-TUO;
- bylo sjednáno, že s VŠB-TUO, v případě zájmu z její strany, uzavřu licenční smlouvu s oprávněním užít dílo v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- bylo sjednáno, že užít své dílo, diplomovou (bakalářskou) práci, nebo poskytnout licenci k jejímu využití mohu jen se souhlasem VŠB-TUO, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly VŠB-TUO na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše).

V Ostravě dne 14. 7. 2014

.....
Hyz. Ondrej Jyrus!

jméno a příjmení studenta