

Aneks 17

ISPITIVANJE U REALNOM VREMENU I PARAMETARSKO PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Sadržaj:

| | |
|---------------------------------------|---|
| 1. Načelo..... | 2 |
| 2. Područje primjene..... | 2 |
| 3. Ispitivanje u realnom vremenu..... | 2 |
| 4. Parametarsko puštanje..... | 4 |
| 5. Rječnik..... | 7 |

1. Načelo

1.1 Ljekovi moraju da budu usklađeni sa njihovim odobrenim specifikacijama i usaglašeni sa smjernicama GMP i uobičajno se puštaju u promet nakon sprovođenja cijelog niza ispitivanja na aktivnim supstancama i/ili gotovim proizvodima, kako je definisano u relevantnoj dozvoli za stavljanje u promet ili odobrenju kliničkog ispitivanja. U određenim okolnostima, ako je odobreno, na osnovu znanja o lijeku i razumijevanja procesa, informacije prikupljene tokom procesa proizvodnje mogu da se koriste, umjesto završnog ispitivanja lijeka, za puštanje serije lijeka u promet. Sve pojedinačne aktivnosti potrebne za ovaj način puštanja serije lijeka u promet treba da budu integrisane se u farmaceutski sistem kvaliteta (Pharmaceutical Quality System, PQS).

2. Područje primjene

2.1 Ovaj dokument ima za cilj da navede zahtjeve za primjenu ispitivanja u realnom vremenu (*Real Time Release Testing, RTRT*) i parametarskog puštanja u promet, gdje je kontrola kritičnih parametara i relevantnih atributa materijala odobrena kao alternativa rutinskom završnom ispitivanju aktivnih supstanci i/ili gotovih proizvoda. Specifični cilj ove smjernice uključuje i primjenu RTRT u bilo kojoj fazi proizvodnog procesa i na bilo koju vrstu gotovih proizvoda ili aktivnih supstanci, uključujući njihove međuproizvode.

3. Ispitivanje u realnom vremenu (RTRT)

3.1 Prema RTRT, kombinacija praćenja procesnih parametara i kontrola u procesu, kada je odobrena, može zamijeniti završno ispitivanje gotovog proizvoda kao dio odluke o puštanju serije lijeka u promet.

Interakcija sa svim relevantnim regulatornim tijelima prije i tokom procesa procjene zahtijeva se prije regulatornog odobrenja. Nivo interakcije zavisi od nivoa složenosti RTRT kontrolnih procedura koji se primjenjuju na mjestu proizvodnje.

3.2 Prilikom dizajniranja strategije RTRT, očekuje se utvrđivanje i ispunjavanje sljedećih minimalnih kriterijuma:

- i. mjerenje i kontrola odgovarajućih inprocesnih parametara i atributa materijala u realnom vremenu (tj. u toku procesa), treba da tačno predvide odgovarajuće attribute gotovog proizvoda.
- ii. izbor odgovarajuće kombinacije relevantnih atributa materijala i procesne kontrole, koja treba da predvidi finalne attribute lijeka, treba da bude zasnovan na naučno zasnovanim znanjima o materijalima, proizvodu i procesu.
- iii. Merenja procesnih parametara i atributa materijala u procesu, kao i bilo koji drugi testovi koji se izvode u toku procesa proizvodnje, treba da omoguće pouzdanu osnovu za RTRT i odluku o puštanju serije leka u promet.

3.3 RTRT strategija se integrira i kontroliše putem PQS. To uključuje ili referencira najmanje na sljedeće:

- upravljanje rizikom kvaliteta, uključujući potpunu procjenu povezanih rizika, u skladu sa načelima opisanim u Dijelu I poglavlje 1 i Dijelu II poglavlje 2 smjernica GMP;
- program kontrole izmjena;
- strategija kontrole;

- specifični program obuke osoblja;
- politiku kvalifikacije i validacije;
- odstupanje/ CAPA sistem;
- postupanje u nepredviđenim situacijama u slučaju kvara procesnog senzora/opreme;
- program periodičnog pregleda/procjene za mjerenje efektivnosti RTRT plana za kontinuirano obezbjeđenje kvaliteta proizvoda.

3.4 U skladu sa načelima opisanim u Dijelu I Poglavlje 1, Dijelu II Poglavlje 13 i Aneksu 15, program kontrole izmjena važan je dio pristupa ispitivanja u realnom vremenu. Svaka izmjena koja bi potencijalno mogla uticati na proizvodnju i ispitivanje proizvoda ili na validirani status pogona, sistema, opreme, analitičkih metoda ili procesa, se procjenjuje u odnosu na rizik za kvalitet proizvoda i uticaj na ponovljivost proizvodnog procesa. Svaka izmjena se obrazlaže razumnom primjenom načela upravljanja rizikom kvaliteta i u potpunosti dokumentuje. Nakon implementacije izmjene, sprovodi se evaluaciju da bi se dokazalo da nema nenamjernog ili štetnog uticaja na kvalitet proizvoda.

3.5 Strategija kontrole se dizajnira ne samo za praćenje procesa, već i za održavanje stanja kontrole i obezbjeđivanje kontinuirane proizvodnje lijeka zahtijevanog kvaliteta. Strategija kontrole opisuje i obrazlaže odabrane kontrole u procesu, attribute materijala i parametre procesa koji se rutinski prate, a bazira se na formulaciji proizvoda i razumijevanju procesa. Strategija kontrole je dinamična i može da se mijenja tokom cijelog životnog ciklusa lijeka i zahtijeva upotrebu pristupa upravljanja rizikom kvaliteta i upravljanja znanjem. Strategija kontrole takođe opisuje planove uzorkovanja i kriterijume prihvatanja/odbijanja.

3.6 Osoblje se posebno obučava o RTRT tehnologijama, načelima i postupcima. Ključno osoblje mora da posjeduje odgovarajuće iskustvo, znanje o proizvodu i procesu i razumijevanje. Uspješna implementacija RTRT zahtijeva ulazne podatke višefunkcionalnog/multidisciplinarnog tima sa relevantnim iskustvom o određenim temama, kao što je inženjering, analitika, hemometrijsko modeliranje ili statistika.

3.7 Važni dijelovi RTRT strategije su politika validacije i kvalifikacije, sa posebnim osvrtom na napredne analitičke metode. Posebna pažnja se posvećuje kvalifikaciji, validaciji i upravljanju *in-line* i *on-line* analitičkim metodama, gdje se sonda za uzorkovanje nalazi u okviru proizvodne opreme.

3.8 Svako odstupanje ili neuspjeh procesa temeljno se istražuje, a svaki neželjeni trend koji ukazuje na promjenu u stanju kontrole se prati na odgovarajući način.

3.9 Kontinuirano učenje kroz prikupljanje podataka i analize tokom životnog ciklusa lijeka je važno i dio je PQS. Sa napretkom tehnologije mogu da se posmatraju određeni trendovi podataka, suštinski za trenutno prihvatljiv postupak. Proizvođači naučno procjenjuju podatke, uz savjetovanje, ako je potrebno, s regulatornim tijelima, kako bi utvrdili kako ili da li takvi trendovi ukazuju na prilike za unapređenje kvaliteta i/ili konzistentnosti.

3.10 Ako je RTRT odobren, ovaj pristup treba rutinski koristiti za puštanje serije. U slučaju da rezultati RTRT odstupaju od uspostavljenih kriterijume ili pokazuju negativan trend, pristup RTRT ne može biti zamijenjen finalnim ispitivanjem gotovog proizvoda. Svako odstupanje se temeljno istražuje i u zavisnosti od rezultata tih istraga razmatra u odluci o puštanju serije i mora biti usaglašeno sa sadržajem dozvole za stavljanje lijeka u promet i GMP zahtjevima. Trendovi se prate na odgovarajući način.

3.11 Atributi kvaliteta (npr. ujednačenost sadržaja) koji se indirektno kontrolišu odobrenim RTRT treba da budu navedeni u Sertifikatu analize serija. Odobrena metoda za ispitivanje gotovog proizvoda se navodi, a rezultati su dati kao „Odgovara ako je ispitan“ uz napomenu: “Kontrolisano odobrenim ispitivanjem u realnom vremenu”

4. Parametarsko puštanje i sterilizacija

4.1 Ovaj aneks obezbjeđuje smjernice za parametarsko puštanje serije, koje je definisano kao puštanje serije završno sterilisanih proizvoda, bazirano na pregledu kritičnih parametara procesa, a ne zahtjevu za završno ispitivanje gotovog proizvoda na sterilnost.

4.2 Završno ispitivanje sterilnosti gotovog proizvoda ograničeno je u njegovoj sposobnosti otkrivanja kontaminacije, jer koristi samo mali broj uzoraka u odnosu na ukupnu veličinu serije, a kao drugo, hranljiva podloga može samo stimulirati rast nekih, ali ne i svih mikroorganizama. Stoga ispitivanje gotovog proizvoda na sterilnost pruža samo priliku za otkrivanje većih neusaglašenosti u sistemu obezbjeđenja sterilnosti (npr. neusaglašenosti koji rezultira kontaminacijom velikog broja jedinica proizvoda i/ili kontaminacijom od strane specifičnih mikroorganizama čiji rast podržavaju propisane hranljive podloge). Nasuprot tome, podaci dobijeni na osnovu praćenja procenih parametara (npr. prethodno biološko opterećenje (bioburden) prije sterilizacije ili uslovi radne sredine) i praćenjem relevantnih parametara sterilizacije mogu pružiti više tačnih i relevantnih podataka koji podržavaju obezbjeđenje sterilnosti proizvoda.

4.3 Parametarsko puštanje može da se primijeni samo na proizvode koji su sterilisani u svom finalnom pakovanju, primjenom postupka vlažne sterilizacije, suve sterilizacije ili jonizujućeg zračenja (dozimetrijsko oslobađanje), u skladu sa zahtjevima evropske farmakopeje.

4.4 Da bi iskoristio ovaj pristup, proizvođač treba da ima historijat prihvatljive usaglašenosti sa smjericama GMP i uspostavljen robusan program obezbjeđenja sterilnosti kojim je dokazao dosljednu kontrolu procesa i razumijevanje procesa.

4.5 Program obezbjeđenja sterilnosti se dokumentuje i sadrži najmanje identifikaciju i praćenje kritičnih parametara procesa, razvoj i validacija ciklusa sterilizacije, validaciju integriteta kontejnera/pakovanja, kontrolu prethodnog biološkog opterećenja, program praćenja uslova sredine, šeme tereta/odnosno proizvoda, opremu, usluge i program dizajna i kvalifikacije prostora, program održavanja i kalibracije, program kontrole izmjena, obuku osoblja i uključuje pristup upravljanju rizikom kvaliteta.

4.6 Upravljanje rizikom je osnovni uslov za parametarsko puštanje i treba da se fokusira na ublažavanje faktora koji povećavaju rizik od neuspjeha u postizanju i održavanju sterilnosti u svakoj pojedinačnog pakovanja svake serije. Ako se razmatra novi proizvod ili postupak za parametarsko puštanje, tokom razvoja postupka se sprovodi procjena rizika, uključujući procjenu podataka o proizvodnji iz postojećih proizvoda, ako je primjenjivo. Ako se razmatra postojeći proizvod ili postupak, procjena rizika sadrži procjenu svih prikupljenih historijskih podataka.

4.7 Osoblje uključeno u postupak parametarskog puštanja mora da ima iskustva u sljedećim područjima: mikrobiologija, obezbjeđenje sterilnosti, inženjering, proizvodnja i sterilizacija. Kvalifikacije, iskustvo, osposobljenost i obuka cijelog osoblja uključenog u parametarsko puštanje se dokumentuje.

4.8 Svaka predložena izmjena koja može da ima uticaj na obezbjeđenje sterilnosti se evidentira u sistemu kontrole i pregleda je odgovarajuće osoblje koje je kvalifikovano i ima iskustva u obezbjeđenju sterilnosti.

4.9 Program za praćenje biološkog opterećenja prije sterilizacije za proizvod i komponente razvija se tako da podržava parametarsko puštanje. Prethodnog biološko opterećenje se ispituje za svaku seriju. Mjesta uzorkovanja napunjenih jedinica prije sterilizacije baziraju se na najgorem scenariju i reprezentativna su za seriju. Svi organizmi pronađeni tokom ispitivanja prethodnog biološkog opterećenja se identifikuju da bi se potvrdilo da ne stvaraju spore koje bi mogle biti otpornije na postupak sterilizacije.

4.10 Prethodno biološko opterećenje proizvoda se minimizira odgovarajućim dizajnom proizvodnog okruženja i sprovodi:

- dobrim dizajnom opreme i prostora koji omogućavaju efektivno čišćenje, dezinfekciju i sanitizaciju;
- dostupnost detaljnih i efektivnih postupaka za čišćenje, dezinfekciju i sanitizaciju;
- korišćenje mikrobioloških retentivnih filtera ako je moguće;
- dostupnost operativnih praksi i postupaka koji promovišu higijenu osoblja i sprovede odgovarajuću kontrolu zaštitne odjeće;
- odgovarajuće mikrobiološke specifikacije za sirovine, međuproizvode i pomoćna sredstva u procesu (npr. gasovi)

4.11 Za vodene ili na drugi način mikrobiološki nestabilne proizvode definiše se vremenski razmak između rastvaranja polaznih materijala, filtriranja tečnosti i sterilizacije da bi se minimizirao razvoj prethodnih biološkog opterećenja i porast endotoksina (ako je primjenjivo).

Proces sterilizacije

4.12 Kvalifikacija i validacija su kritične aktivnosti kojima se obezbjeđuje da oprema za sterilizaciju može dosljedno ispunjavati radne parametre ciklusa i da uređaji za praćenje pružaju verifikaciju procesa sterilizacije.

4.13 Periodična rekvalifikacija opreme i ponovna validacija procesa se planiraju i obrazlažu u skladu sa zahtjevima iz Aneksa 1 i 15.

4.14 Odgovarajuće mjerenje kritičnih parametara procesa tokom sterilizacije predstavlja kritični zahtjev u programu parametarskog puštanja. Standardi koji se koriste za uređaje za mjerenje procesa su određeni, a kalibracija treba da bude sljedljiva prema nacionalnim ili međunarodnim standardima.

4.15 Kritični parametri procesa se uspostavljaju, definišu i prolaze periodičnu ponovnu procjenu. Obim operativnih aktivnosti se razvija na procesu sterilizacije, sposobnosti procesa, postavljenim graničnim vrijednostima kalibracionih parametara i kritičnosti parametara.

4.16 Rutinsko praćenje sterilizatora dokazuje da se u svakom ciklusu postižu validirani uslovi, neophodni za potvrđivanje procesa sterilizacije, postignuti u svakom ciklusu sterilizacije. Kritični procesi se posebno prate tokom faze sterilizacije.

4.17 Zapis o sterilizaciji sadrži sve kritične parametre procesa. Evidencije o sterilizaciji se provjeravaju u smislu usaglašenosti sa specifikacijom putem najmanje dva nezavisna sistema. Ovi sistemi se mogu sastojati od dva lica ili validiranog kompjuterskog sistema i lica.

4.18 Nakon što regulatorna tijela odobre parametarsko puštanje, odluke o puštanju ili odbijanje serije baziraju se na odobrenim specifikacijama i pregledu rezultata kontrole kritičnih parametara procesa. Rutinske provjere sterilizatora, izmjene, odstupanja, neplanirane i rutinske planirane aktivnosti održavanja se evidentiraju, procjenjuju i odobravaju prije puštanja serije lijeka u promet. Neusaglašenost sa specifikacijom za parametarsko puštanje ne može se zamijeniti time što je gotov proizvod prošao test na sterilnost.

5. Rječnik

Strategija kontrole

Planirani skup kontrola, izveden iz trenutnog razumijevanja proizvoda i procesa koji obezbjeđuje performanse procesa i kvalitet proizvoda. Kontrole mogu da uključe parametre i atribute koji se odnose na supstancu i materijale i komponente lijekova, uslove funkcionisanja prostora i opreme, kontrole u procesu, specifikacije gotovih proizvoda i pripadajuće metode i frekvenciju praćenja i kontrole.

Kritični parametri procesa

Procesni parametar čija varijabilnost utiče na kritični atribut kvaliteta i stoga se prati ili kontroliše da bi se obezbijedilo da postupak daje željeni kvalitetu [ICH Q8 (R2)].

Kritični atributi kvaliteta

Fizičko, hemijsko, biološko ili mikrobiološko svojstvo ili karakteristika koje treba da bude u okviru odgovarajućeg ograničenja, opsega ili distribucije da bi se obezbijedio željeni kvalitet proizvoda. [ICH Q8 (R2)].

Parametarsko puštanje

Jedan od oblika RTRT. Parametarsko puštanje konačno sterilisanog proizvoda je bazirano na pregledu dokumentacije o praćenju procesa (npr. temperatura, pritisak, vrijeme konačne sterilizacije), umjesto na ispitivanju uzorka za određeni atribut (ICH Q8 Q&A). (Zajedno sa usaglašenosti sa specifičnim GMP zahtjevima koji se odnose na parametarsko puštanje, to obezbjeđuje željeno obezbjeđenje kvaliteta proizvoda.) (EMA smjernice o ispitivanju puštanja u realnom vremenu).

Ispitivanje u realnom vremenu

Sposobnost procjene i obezbjeđenja kvaliteta u procesu i/ili konačnog proizvoda bazirano na procesnim podacima, koji obično uključuju valjanu kombinaciju izmjerenih svojstava materijala i kontrolu postupka. (ICH Q8)

Stanje kontrole

Stanje u kom skup kontrola dosljedno obezbjeđuje kontinuitet performansi procesa i kvalitet proizvoda. (ICH Q10)