

ЕВРОПЕЙСКА КОМИСИЯ

ГЕНЕРАЛНА ДИРЕКЦИЯ „ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И ПОТРЕБИТЕЛИ”

Лекарствени продукти – качество, безопасност и ефикасност

EudraLex

Правила относно лекарствените продукти в Европейския съюз

Том 4

Насоки на ЕС относно

добра производствена практика за

лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба

Анекс 17:

Изпитвания за освобождаване в реално време

или освобождаване по показатели

Правно основание за публикуване на подробните насоки: Член 47 от Директива 2001/83/ЕО за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба и член 51 от Директива 2001/82/ЕО относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти. Документът предоставя указания за интерпретацията на принципите и насоките за добра производствена практика за лекарствени продукти, установени с Директива 2004/94/ЕО относно лекарствени продукти за хуманна употреба и Директива 91/412/ЕИО относно ветеринарномедицински продукти.

Статут на документа: Първо преработване на текста.

Причини за промените: Предходните насоки се фокусират предимно върху прилагане на освобождаване по показатели при рутинното освобождаване на крайно стерилизирани продукти, без извършване на тест за стерилност въз основа на задоволителни доказателства за постигане на предварително определени и валидирани условия на стерилизация. Освен това напредъкът в прилагането на принципите на технологията за анализ на процесите (ТАП), качество чрез дизайн (КД) и управление на риска за качеството (УРК) във фармацевтичното разработване и производство сочи, че подходящата комбинация на мерките за контролиране на процеса с навременното следене и проверка на предварително установени материални атрибути осигурява по-

висока вероятност за качеството на продукта, отколкото изпитването на готовия продукт (традиционно наричано „тестване на краен продукт“).

Настоящата версия на преразгледания Анекс 17 взема под внимание промените в други части на EudraLex, Том 4, Част I, Глава I, Анекс 1 и 15, ICH Q8, Q9, Q10 и Q11, QWP Насоки за изпитване за освобождаване в реално време и промени в производствените и аналитичните технологии.

Краен срок за влизане в сила: 26.12.2018 г. (6 месеца след публикуване)

Съдържание

| | |
|--|------------|
| 1. Принцип | страница 4 |
| 2. Обхват | страница 4 |
| 3. Изпитване за освобождаване в реално време | страница 4 |
| 4. Освобождаване по параметри | страница 6 |
| 5. Глосар | страница 8 |

1. Принцип

1.1. Лекарствените продукти трябва да отговарят на одобрените за тях спецификации и при условие че спазват изискванията за съответствие с ДПП, обикновено се освобождават за предлагане на пазара чрез провеждане на пълен набор от тестове на активните вещества и/или готовите продукти, както е определено в съответното разрешение за употреба или разрешение за клинично изпитване. При някои определени обстоятелства и ако е разрешено, вместо тестването на крайния продукт за освобождаване на партии, може да се използва информацията, събрана по време на производствения процес, въз основа на познанията за продукта и разбирането на процеса. Всички други дейности, необходими за тази форма на освобождаване на партии, трябва да бъдат интегрирани в Системата за качество на фармацевтичните продукти (СКФК).

2. Обхват

Този документ има за цел да очертае изискванията за прилагане на изпитвания за освобождаване в реално време (ИОРВ) и освобождаване по параметри, при които контролирането на критичните параметри е разрешено като алтернатива на рутинното тестване на активните вещества на крайните продукти и/или на готови продукти. Една от конкретните цели на тези насоки е да включат прилагането на ИОРВ на всеки етап от производствения процес и за всеки вид готови продукти или активни вещества, включително междинните им продукти.

3. Изпитване за освобождаване в реално време (ИОРВ)

3.1. При провеждане на ИОРВ и ако е разрешено, комбинацията от проследяване и контрол на процесите може да служи като заместител на тестването на крайния продукт, което е част от решението за освобождаване на партида.

Преди и по време на процеса на оценяване за регулаторно одобрение е необходимо взаимодействие с всички приложими регулаторни органи. Степента на взаимодействие зависи от сложността на процедурата за контрол на ИОРВ, приложена на място.

3.2. При съставяне на стратегията за ИОРВ, се очаква определяне и покриване на следните минимални критерии:

- (i) Измерване и контрол в реално време на съответните характеристики на материалите по време на процесите, като показателите по време на процесите се приемат като точна прогноза за характеристиките на готовите продукти.
- (ii) Трябва да се определи подходяща комбинация от оценяваните характеристики на материалите и контролните мерки на процесите, използвана за прогнозиране на характеристиките на крайния продукт, с помощта на научни доказателства, основани на знания за материалите, продуктите и процесите.
- (iii) Комбинираните измервания на процесите (с показатели на процесите и характеристики на материалите) и всички други данни от изпитванията, получени по време на производството, трябва да осигурят стабилна основа за ИОРВ и за решението за освобождаване на партидите.

3.3. Стратегията за ИОРВ трябва да бъде интегрирана и контролирана чрез СКФП. Тя трябва да включва или да препраща към информация за следното, като минимум:

- управление на риска за качеството, включително цялостна оценка на риска за процеса, в съответствие с принципите, описани в EudraLex, Том 4, Част I, Глава 1 и Част II, глава 2,
- програма за контрол на промените,
- стратегия за контрол,
- специална програма за обучение на персонала,
- политика за квалификация и валидиране,
- система за отклоненията / коригиращи и превантивни мерки

- процедура за реагиране при непредвидени случаи, като повреда на датчик / оборудване, използвано при процеса,
- програма за периодичен преглед / оценяване, с която се измерва ефективността на плана за ИОРВ за гарантиране на непрекъснато качество на продукта

3.4. В съответствие с принципите, описани в EudraLex, Том 4, Част I, Глава 1, Част II, Глава 13 и Анекс 15, програмата за контрол на промените е важна част от подхода с изпитване за освобождаване в реално време. Всяка промяна, която би могла да повлияе върху производството и тестването на продуктите или върху валидираното състояние на съоръженията, системите, оборудването, аналитичните методи или процесите, следва да бъде оценена за евентуален риск за качеството на продуктите и въздействие върху възпроизводимостта на производствения процес. Всяка промяна трябва да бъде обоснована с правилно прилагане на принципите за управление на риска за качеството и изцяло документирана. След въвеждането на промяната, е необходимо да се направи оценка, за да се докаже, че не е налице непреднамерено или вредно въздействие върху качеството на продукта.

3.5. Необходимо е да се разработи стратегия за контрол не само с цел наблюдение на процеса, но и за да се поддържа определено състояние на контрол и да се гарантира, че произвежданият продукт винаги е с необходимото качество. Стратегията за контрол трябва да съдържа описание и обосновка на избраните контролни мерки по време на процеса, характеристиките на материалите и показателите на процеса, които изискват рутинно наблюдение и трябва да са основавани на доброто познаване на продуктите, формулировките и процесите. Стратегията за контрол е динамична и може да се променя през жизнения цикъл на продукта, с изискване за използване на подход за управление на риска за качеството и на управление на знанията. Стратегията за контрол трябва да описва и плана за вземане на проби, и критериите за приемане / отхвърляне.

3.6. Персоналът трябва да премине през специализирано обучение във връзка с технологиите, принципите и процедурите за ИОРВ. Ключовият персонал трябва да има подходящ опит, познания и разбиране на продуктите и процесите. Успешното прилагане на ИОРВ изисква участие на мултидисциплинарен екип със съответния опит по конкретни теми, като инженеринг, анализ, хемометрично моделиране или статистика.

3.7. Политиката за валидиране и квалификация са важни части от стратегията за ИОРВ, с конкретни препратки към съвременните аналитични методи. Особено внимание трябва да се обърне на квалификацията, валидирането и

управлението на аналитичните методи в реално време и на онлайн методите, при които сондата за вземане на проби се поставя вътре в самото производствено оборудване.

- 3.8. Всяко отклонение в процеса и всяка неизправност трябва да се разследват подробно, а неблагоприятните тенденции, сигнализиращи за промяна в състоянието на контролните мерки трябва да се проследява, съгласно необходимото.
- 3.9. Непрекъснатото обучение чрез събиране на данни и анализ през целия жизнен цикъл на продукта е важен елемент и трябва да се включи като част от СКФП. С напредъка в технологиите е възможно възникване на определени тенденции в данните, присъщи на приемливите към момента процеси. Производителите трябва да оценяват данните с научни методи, в сътрудничество с регулаторните органи, ако е необходимо, за да определят как и дали тези тенденции дават възможност за подобряване на качеството и/или систематичността на процесите.
- 3.10. При получаване на одобрение, ИОРВ трябва да се използва рутинно за освобождаването на партиди. Ако резултатите от ИОРВ са неуспешни или с тенденция за неуспех, подходът не може да бъде заменен с тестване на крайния продукт. Всеки проблем трябва да бъде внимателно разследван, а след това обсъден при решението за освобождаване на партиди, в зависимост от резултатите от разследването, и трябва да бъде съобразен със съдържанието на разрешението за употреба и изискванията за ДПП. Очертаните тенденции трябва да се проследяват по необходимия начин.
- 3.11. Характеристиките (като еднородност на съдържанието), които са непряко контролирани с одобрени за използване ИОРВ, също трябва да са включени в сертификата за анализ на партидите. Одобреният метод за тестване на крайния продукт трябва да бъде посочен, а резултатите да се представят като „съответстващи при изпитване”, с бележка под линия: „контролирани с одобрени изпитвания за освобождаване в реално време”.

4. Освобождаване по показатели и стерилизация

4.1. Този раздел дава насоки за освобождаване по показатели, което се определя като освобождаване на партида крайно стерилизиран продукт въз основа на преглед на контролните показатели за критичните процеси, а не на проверка за стерилност на крайния продукт.

- 4.2. Тестът за проверка на стерилността на крайния продукт има ограничени възможности за засичане на замърсители, тъй като първо използва много малък брой проби спрямо общия размер на партидата, и второ, културалната среда може да стимулира растежа само на някои, но не и на всички микроорганизми. Следователно изпитването на крайния продукт за проверка на стерилността му дава възможност за откриване на по-мощните неизправности в системата за осигуряване на стерилност (т.е. неизправности, които водят до замърсяване на голям брой продуктови единици и/или до замърсяване със специфични микроорганизми, чийто растеж се поддържа от използваната среда). За разлика от тези тестове, данните, получени от контролите по време на процеса (напр. бионатоварване на продукта преди стерилизация или следене на околната среда) и при проследяване на съответните параметри на стерилизацията може да осигури по-точна и адекватна информация за осигуряване на стерилност на продукта.
- 4.3. Освобождаването по показатели може да се използва само при продукти, които са стерилизирани в окончателния си контейнер, като стерилизацията е извършена с влажна топлина, суха топлина или йонизираща радиация (дозиметрично освобождаване), в съответствие с изискванията на Европейската фармакопея.
- 4.4. За да приложи този подход, производителят трябва да отговаря на приетата ДПП и да разполага с надеждна програма за осигуряване на стерилност, за да гарантира последователен контрол на процесите и добро познаване на процесите.
- 4.5. Програмата за осигуряване на стерилност трябва да бъде документирана и да включва като минимум идентификацията и проследяването на критичните показатели на процеса, разработване и валидиране на стерилизиращия цикъл, валидиране на целостта на контейнера/ опаковката, контрол на бионатоварването, програма за следене на околната среда, план за сегрегация на продуктите, оборудване, програма за дизайн и квалификация на услугите и съоръженията, програма за поддръжка и калибриране, програма за контрол на промените, обучение на персонала, и да включва подход за управление на риска за качеството.
- 4.6. Управлението на риска е съществено изискване за освобождаването по показатели и трябва да фокусира върху смекчаване на факторите, които повишават риска от невъзможност за постигане и поддържане на стерилност във всяка единица от партидата. Ако за даден нов продукт или процес се обмисля прилагане на освобождаване по показатели, е необходимо по време на

разработването на процеса да се извърши оценка на риска, включваща и оценка на производствените данни от съществуващите продукти, ако е приложимо. Ако освобождаването по показатели се обмисля за съществуващ продукт или процес, оценката на риска трябва да включва анализ на получените исторически данни.

- 4.7. Персоналът, участващ в процеса на освобождаване по показатели, трябва да има опит в следните области: микробиология, осигуряване на стерилност, инженеринг, производство и стерилизация. Квалификацията, опитът, компетентността и обучението на целия персонал, участващ в освобождаването по показатели, трябва да бъдат документирани.
- 4.8. Всяка предложена промяна, която може да окаже влияние върху гарантирането на стерилността, трябва да се документира в системата за контрол на промените и да бъде прегледана от подходящ персонал с необходимия опит и квалификация за гарантиране на стерилност.
- 4.9. Необходимо е да се разработи програма за следене на бионатоварването преди стерилизацията на продукта и компонентите в подкрепа на освобождаването по показатели. Бионатоварването трябва да се определи за всяка партида. Местата за вземане на проби от напълнените единици преди стерилизация трябва да се избират в съответствие с очакванията за най-лошия сценарий и да са представителни за партидата. Всички организми, открити по време на тестовете за бионатоварване, трябва да бъдат идентифицирани, за да се потвърди, че не са спорообразуващи, тъй като те могат да се окажат устойчиви на процеса на стерилизация.
- 4.10. Бионатоварването на продуктите трябва да бъде сведено до минимум чрез подходящо проектиране на производствената среда и процесите с помощта на:
 - подходящ дизайн на оборудването и съоръженията, който позволява ефективно почистване, дезинфекция и хигиенизиране;
 - наличие на подробни и ефективни процедури за почистване, дезинфекция и хигиенизиране;
 - използване на микробно задържащи филтри, когато е възможно;
 - наличие на оперативни практики и процедури, които насърчават хигиената на персонала и налагат подходящ контрол на облеклото;
 - подходящи микробиологични спецификации за суровините, междинните продукти и помощните средства за процесите (напр. газове)

4.11. За всички водни и други видове микробиологично нестабилни продукти трябва да се определи времето на забавяне между разтварянето на изходните материали, филтрирането на продуктовата течност и стерилизацията, за да се сведе до минимум образуването на бionатоварване и увеличаването на ендотоксините (ако е приложимо).

Процес на стерилизация

4.12. Квалификацията и валидацията са критични дейности, с които се гарантира, че оборудването, използвано за стерилизация, е способно да покрива по систематичен начин оперативните параметри и че уредите за проследяване предоставят необходимото потвърждение за процеса на стерилизация.

4.13. Периодичното оценяване на ефективността на оборудването и валидирането на процесите трябва да се планира в съответствие с изискванията от Анекс 1 и Анекс 15.

4.14. Подходящото измерване на критичните показатели за процеса по време на стерилизацията е от изключително важно значение за програмата за освобождаване по показатели. Необходимо е определяне на стандартите, използвани за устройствата за измерване на процесите, а калибрирането трябва да отговаря на националните или международните стандарти.

4.15. Необходимо е да се установят и определят критичните показатели на процесите, след което да се подлагат на периодична преоценка. Работният обхват трябва да се определи въз основа на процеса на стерилизация, възможностите на процесите, границите на допустимост при калибриране и критичността на параметрите.

4.16. Резултатите от рутинните проверки на стерилизатора трябва да показват спазване на валидираните условия, необходими за осъществяване на конкретния процес при всеки цикъл. Критичните процеси трябва да са обект на специално наблюдение по време на етапа на стерилизация.

4.17. Документите за стерилизацията трябва да включват всички критични показатели на процеса. Документацията за извършената стерилизация трябва да бъде проверявана за съответствие със спецификациите от най-малко две независими системи. Тези системи може да се състоят от двама души или от утвърдена компютърна система плюс физическо лице.

4.18. След получаване на одобрение за освобождаването по показатели от регулаторните органи, решенията за освобождаване или отхвърляне на партидите трябва да се основават на одобрените спецификации и на прегледа на критичните данни за контрол на процесите. Всички рутинни проверки на стерилизатора, промените, отклоненията, непланираните и рутинните планирани дейности по поддръжката трябва да бъдат документирани, оценени и одобрени преди пускане на продуктите на пазара. При несъответствие с изискванията за освобождаване по параметри, крайният продукт не може да бъде освободен, дори и да премине теста за стерилност.

5. Глосар

Стратегия за контрол

Специален набор от контролни мерки, разработени въз основа на текущото разбиране за продуктите и процесите, които гарантират ефективността на процесите и качеството на продукта. Контролните мерки може да включват показатели и характеристики, свързани с лекарствени вещества или материали и компоненти на лекарствени продукти, съоръжения и оборудване, работни условия, контрол по време на процеса, спецификации на крайния продукт и свързаните с тях методи и честотата на проследяването и контрола.

Критични показатели на процесите:

Показатели на процесите, чиято променливост оказва влияние върху критичните характеристики за качеството и следователно трябва да бъдат следени или контролирани, за да се гарантира, че процесът генерира желаното качество (ICH Q8 (R2)].

Критични характеристики за качеството

Физични, химични, биологични или микробиологични свойства или характеристики, които трябва да попадат в подходящи граници, диапазони или области на разпределение, за да гарантират постигане на желаното качество на продукта. [ICH Q8(R2)]

Освобождаване по параметри

Един от видовете ИОРВ. Освобождаването по параметри на крайно стерилизирани продукти се основава на преглед на документацията за проследяване на процесите (напр. температура, налягане, период на крайна стерилизация), а не на изпитване на проби за конкретна характеристика (ICH Q8 Q&A). (Заедно със спазването на специфичните изисквания за ДПП, свързани с освобождаването по показатели, този

метод осигурява необходимата гаранция за качеството на продукта) (Насоки на ЕМА за изпитване за освобождаване в реално време)

Изпитване за освобождаване в реално време

Възможността за оценяване и гарантиране на качеството на продуктите по време на процесите и на крайните продукти въз основа на данни от процесите, които обикновено включват валидна комбинация от измерени характеристики на материалите и контролни мерки за процесите (ICH Q8)

Състояние на контрол

Състояние, при което наборът от контролни мерки осигурява систематичност и непрекъснатост на ефективността на процесите и качеството на продуктите. (ICH Q10)

*Подписаната Мария Георгиева Енева удостоверявам верността на извършения от мен превод от английски език на български език на приложения документ: Анекс 17. Преводът се състои от 10 (десет) страници.
Преводач: Мария Георгиева Енева*