

Kvalifikacija opreme u apotekama i transportne rute u svrhu obezbeđenja kvaliteta leka

Milica Blagojević, Labmerit d.o.o.

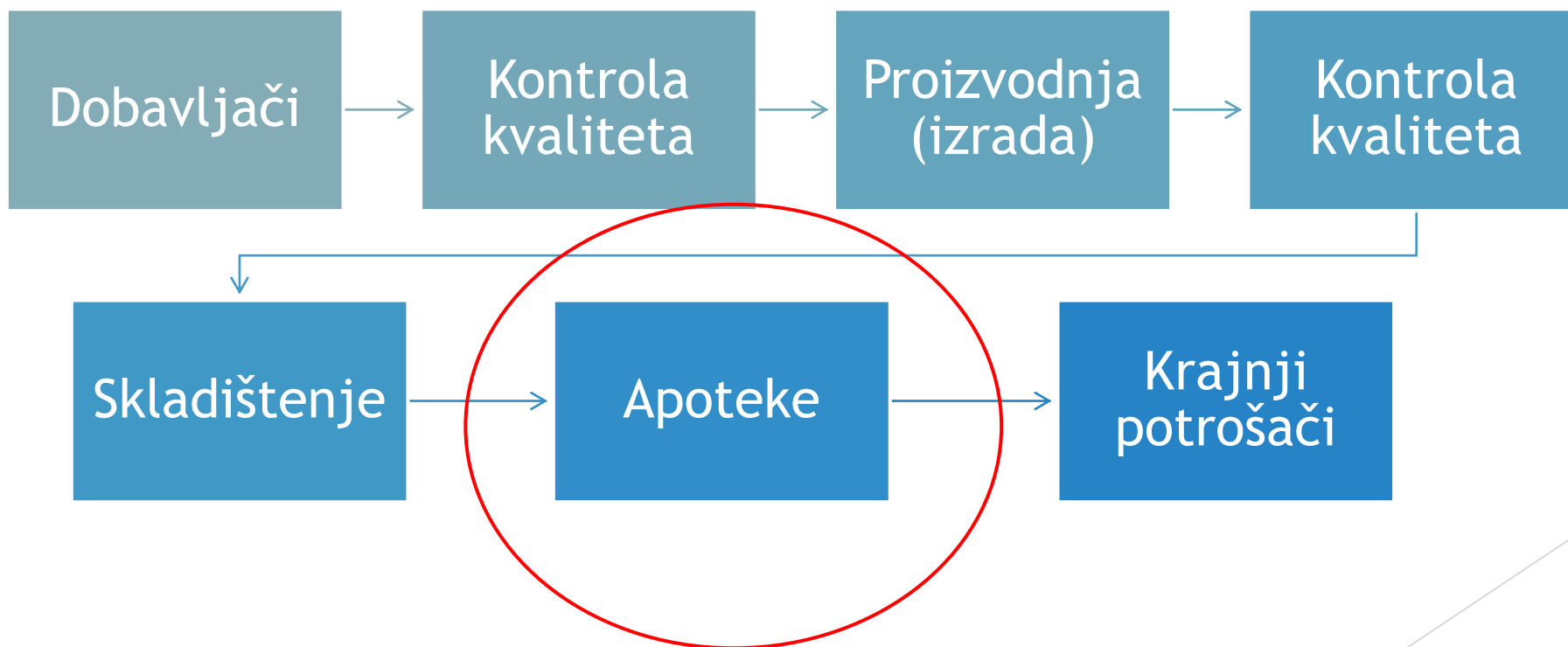
Beograd, 21.01.2022.

Cilj lanca snabdevanja



- ▶ Obezbediti pouzdano i kontinuirano snabdevanje farmaceutskim proizvodima u skladu sa zakonskom regulativom kako bi se izbegla pojava devijacija koje mogu imati uticaja na kvalitet proizvoda - leka
- ▶ Svaka neusaglašenost koja utiče na kvalitet proizvoda dovodi u opasnost krajnjeg korisnika - pacijenta

Od polazne supstance do krajnjeg potrošača



Rizici po kvalitet lekova u apoteci

Rizici:

- Izlaganje temperaturno osetljivih lekova temperaturama izvan dozvoljenih specifikacija – mogućnost smanjenja ili gubitka farmakološke aktivnosti
- Oštećenja pakovanja lekova usled neadekvatnog smeštaja prilikom skladištenja i/ili transporta
- Nečistoće

Elementi za otklanjanje rizika

- Adekvatna oprema za proizvodnju, kontrolu, skladištenje i transport
- Obučeni ljudi
- Poštovanje procedura

Oprema u apoteci uključuje, ali se ne ograničava na:



Zapisi o opremi



Labmerit d.o.o.
Laboratorija za ispitivanje i etaloniranje / Laboratory for testing and calibration
16. oktobra 28, lokal 4, 11000 Beograd
tel/fax: 011/3421786, email: office@labmerit.rs



SPISAK OPREME SA OSNOVNIM KARAKTERISTIKAMA

br kartona	inventarski broj	naziv instrumenta	proizvođač	tip	serijski/fabrički br	osnovne karakteristike	proizveden	nabavljen	napomena
100	L100	Digitelni kalibrator pritiska	Martel Elektronics	Beta calibrator	1481110	Merni opseg: -1 bar do 3.5/20 bar	2010	2010	/
944	L944	Digitelni kalibrator pritiska	Fluke	719Prio	3179190	Merno područje: (-1 - 20) bar Rezolucija: 0.001 bar	2020	2020	/
52	L032	Digitelni kalibrator pritiska	Wika	CPC 2090	08044108CRO	Merni opseg: 0 mbar do 2/10 mbar Klasa tačnosti: 0.2% + 1 digit	2008	2008	/
98/99	L098 / L099	Digitelni termometar	Rotronic	HC2-SH-SCS	9958056	Merni opseg: -200°C do 850°C (opseg od interesa: -80°C do 60°C; klasa tačnosti: ±0.1°C na (10-30)°C Merni opseg: 0% do 100%; klasa tačnosti: ±0.5% na (10-30)°C Merni opseg: napon (DC) 90mV / 20V struja (DC) 34 mA otpornost 400 Ω / 1500 Ω / 3300 Ω	2010	2011	/
180	L180	Procesni kalibrator	Fluke	M2801/IRTD400	06641	Merni opseg: -200°C do 500°C rezolucija: 0.001°C	2018	2017	/
46	L046	Platinski otporni termometar sa digitalnom pokaznom napravom	CMR Controls		82165	Merni opseg: 0 mbar do 10 mbar rezolucija: 0.001°C	2017	2017	/
642	L642	Digitelni kalibrator pritiska	CMR Controls			Merni opseg: 0 mbar do 2 mbar	2016	2018	/
839	L839	Digitelni kalibrator pritiska	CMR Controls			Merni opseg: (-200C - +700C); (0% - 100%)	2015	2021	/
755	L755	Digitelni termohigrometar	Test			Merni opseg: (-200C - +700C); (0% - 100%)	2020	2008	/
705	L705	Digitelni termohigrometar	Test						
874	L874	Digitelni multimetar	Test						
945	L945	Višekanalni merno akvizicioni sistem sa pripadajućim termoparovima	Test						
16	L526	Višekanalni merno akvizicioni sistem sa pripadajućim termoparovima	Test						
526	L591	Višekanalni merno akvizicioni sistem sa pripadajućim termoparovima	Test						
591	L591	Termopar za visoke temperature	Test						
948	L948	Komora inkubator	Test						
940	L840	Sivi izvor temper	Test						
547	L547	Sivi izvor temp	Test						
95	L095	Generator	Test						
875	L875		Test						

KARTON OPREME Br. 950

Naziv opreme	Otporni termometar	Inventarski/	L950
Proizvođač	Tempsons	Godina proizvodnje	2021
Tip	PT100X1, SIMPLEX, 4 WIRE RTD	Godina nabavke	2021
Serijski broj	101	Korisnik	Labmerit d.o.o.
Lokacija	Labmerit		

OSNOVNE KARAKTERISTIKE:	Pribor	Dokumentacija
Merni opseg: -80°C do 400°C Dužina 400 mm prečnik 6 mm		Uputstvo za upotrebu

PLAN REDOVNOG ODRŽAVANJA			
1	jul/avgust 2022	Etaloniranje	5
2			6
3			7
4			8
			9
			10
			11
			12

Rb	OPIS RADA	Datum	Redovno (R)/ Vanredno (V)	Servisiranje/pregled izvršio	Broj zapisa	Primio	Napomena
1	Etaloniranje	23.07.2021.	R	Tempsons	TL/021/702.2.1	MB	/
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							

UVERENJE O ETALONIRANJU / Calibration Certificate

Broj uverenja / Certificate number: LMT01-210915-01
Datum etaloniranja / Date of calibration: 15.09.2021.
Ukupan broj strana / Total number of pages: 2

Podnosilac zahteva / Korisnik: Labmerit d.o.o.
Aplicant / User: 16. oktobra 28, lokal 4
11160 Beograd

1 – Predmet etaloniranja / Calibration item – Manometar / Pressure gauge

Naziv / Name: Kalibrator pritiska / Pressure calibrator
Proizvođač / Manufacturer: CMR Controls
Tip / Type: CAL150
Serijski broj / Serial No.: 82165
Merni opseg / Range: (-1000 – 1000) Pa
Rezolucija / Resolution: 0.1 Pa
Klasa tačnosti / Accuracy: ±0.5% pun merni opseg / ±0.5% full scale

2 – Sledljivost / Traceability

Naziv / Name: Kalibrator pritiska / Pressure calibrator
Proizvođač / Manufacturer: WIKA
Tip / Type: CPC 2090
Serijski broj / Serial No.: 08044108CRO
Datum kalibracije / Date of calibration: 21.04.2021.
2-0011/21-04

CIPM MRA Hrvatski institut za metrologiju, Laboratorija za procesna merenja
CIPM MRA Croatian metrology Institute, Laboratory for Process Measurement

Etaloniranje Procedure

DKD-R 6-1:2014
Etaloniranje je sprovedeno metodom direktnog poređenja sa referentnim etalonom.
Calibration is performed by direct comparison with a reference standard.

Etaloniranje Calibration

U Labmerit, na adresi 16. oktobra 28, lokal 4,
laboratory located at address: 16. oktobra 28, lokal 4

Etaloniranje i etaloniranje ovo uverenje o ispravnosti se sme umnožavati i/ili davati na uvid samo kao
Without permission of the "Labmerit" d.o.o. Laboratory for testing and calibration this calibration
is not valid. Certificate without the signature is not valid.

Issue:	Merenje izvršio Calibration performed by: Igor Mandić	Rukovodilac laboratorije Head of Laboratory: Dragan Ilić
--------	---	--

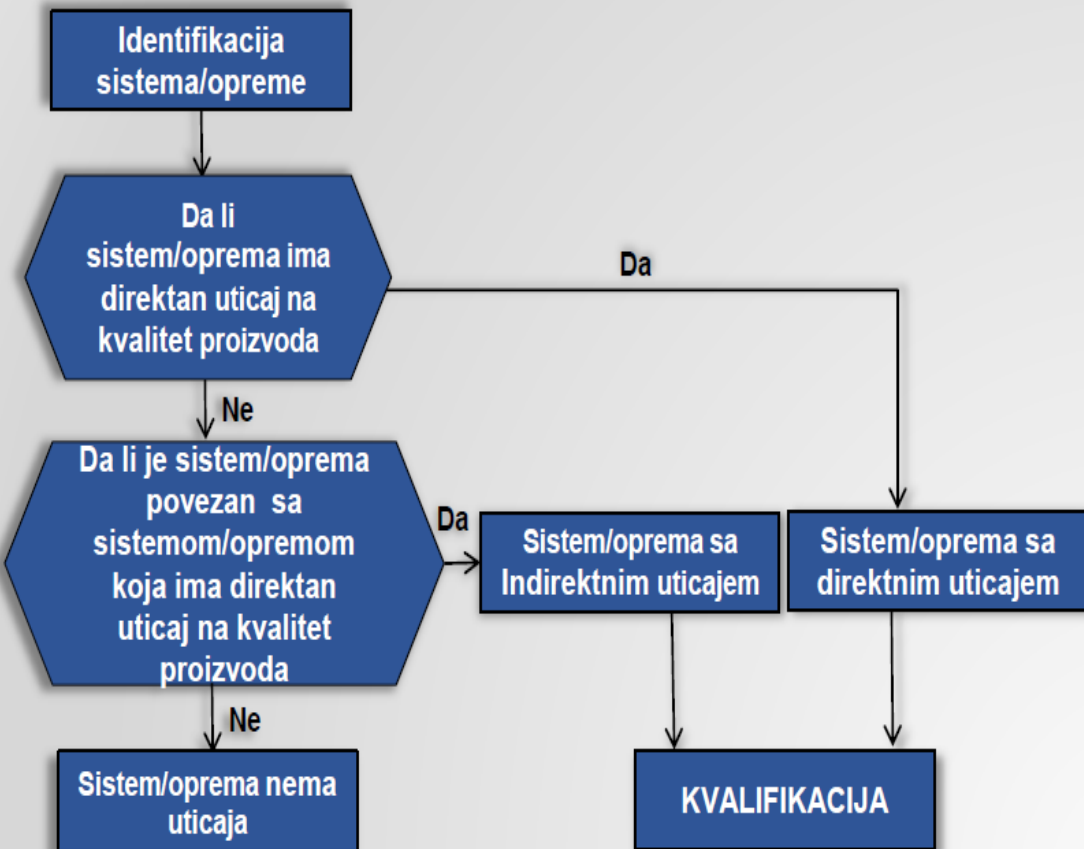
Kritična oprema

- ▶ Sva oprema koja ima direktan ili indirektan uticaj na kvalitet leka smatra se kritičnom opremom.
- ▶ Sva kritična oprema podleže kvalifikaciji.

Određivanje kritičnosti opreme i sistema*

- ▶ Sistemi i oprema koji imaju „direktan uticaj“
- ▶ Sistemi i oprema koji imaju „indirektni uticaj“
- ▶ Sistemi i oprema bez uticaja

▶ *Saglasno smernicama ISPE vodiča „Commissioning and Qualification“



Kvalifikacija je...

Kvalifikacija je proces dokazivanja da bilo koja oprema ili sistem funkcioniše ispravno i kontinuirano daje očekivane rezultate.

"**Kvalifikacione aktivnosti** treba da obuhvate sve faze, počev od početnog razvoja specifikacije zahteva korisnika pa sve do prestanka upotrebe opreme, pogona i procesa" EU GMP Annex 15, tačka 3.1

Kvalifikaciona dokumentacija

Prilikom izvršenja kvalifikacije formira se kvalifikaciona dokumentacija koju čine:

- Kvalifikacioni protokoli (DQ, IQ, OQ, PQ)
- Izveštaji o pojedinim fazama kvalifikacije
- Završni izveštaj o izvršenoj kvalifikaciji

Priprema za kvalifikaciju

Planiranje kvalifikacije

Definisanje obima testiranja

- Analiza rizika

Izrada kvalifikacionog(ih) protokola

Okupljanje tima koji će sprovesti kvalifikaciju

Kvalifikacioni protokol - „kičma“ kvalifikacije

SADRŽAJ:

1.	ODOBRENJE PROTOKOLA	1
2.	DEFINICIJE I SKRAĆENICE	3
3.	PREDMET I CILJ	4
4.	PODRUČJE PRIMENE	4
5.	REFERENCE.....	4
6.	ODGOVORNOSTI	4
7.	OPIS PREDMETA KVALIFIKACIJE.....	5
8.	PROCEDURA.....	6
9.	SAŽET OPIS TESTOVA	9
10.	KRITERIJUMI PRIHVATLJIVOSTI.....	9
11.	REFERENTNI DOKUMENTI	9
12.	TEST LISTE	10
	Test br. 1: Merna oprema, materijal i pribor korišćeni za izvršenje testova	10
	Test br. 2: Verifikacija dokumentacije	11
	Test br. 3: Elektro-mehanički testovi	13
	Test br. 4: Verifikacija funkcija na uređaju.....	14
	Test br. 6: Testovi funkcionalnosti sistema za monitoring parametara	20
	Test br. 7: Test slanja mejlova notifikacije	22
	Test br. 8: Test uniformnosti raspodele temperature	24
	Test br. 9: Test održanja radnih uslova (Power off).....	27
13.	ANEKSI.....	28
14.	LISTA PRILOGA	29
15.	LISTA NEUSAGLAŠENOSTI.....	30
16.	IZVEŠTAJ O NEUSAGLAŠENOSTI.....	31
17.	IZVEŠTAJ O IZVRŠENOJ KVALIFIKACIJI	32
18.	ODOBRENJE IZVRŠENOG PROTOKOLA	33

Test liste

Test br. 2: Distribucija toplote u praznoj komori suvog sterilizatora, Program 160°C/2h

Svrha testa

Svrha:

Verifikovati raspodelu toplote u radnom prostoru praznog sterilizatora za vreme sterilizacionog ciklusa i utvrditi najtoplije i najhladnije tačke u radnom prostoru u kojima može da se nalazi predmet sterilizacije.

Procedura:

Nezavisni merno-akvizicioni sistem za merenje i beleženje rezultata izmerenih temperatura podesiti tako da se u toku izvršenja sterilizacionog ciklusa merenje i beleženje rezultata merenja vrši na 30 sekundi između uzastopnih merenja i beleženja rezultata merenja (sample time).

Podesiti parametre sterilizacije na komandama suvog sterilizatora:

Trajanje faze sterilizacije komore: 120 minuta

Setovana temperatura sterilizacije: 160°C

Temperaturne senzore nezavisnog merno-akvizicionog sistema postaviti u radnom prostoru sterilizatora prema pozicijama definisanim u Aneksu 1 ovog protokola.

Izvršiti uspešan ciklus sterilizacije

Nakon završenog testa, izvršiti očitavanje zabeleženih rezultata merenja, prema proceduri za rukovanje merno-akvizicionim sistemom, i na osnovu tih rezultata merenja izvršiti beleženje zahtevanih podataka u vezi merenja u odgovarajućim praznim poljima u Tabeli 2.1.

Kriterijum prihvatljivosti:

Izmereni vrednosti temperature u toku merenja i beleženja rezultata merenja u tabeli sterilizacije su u opsegu 150°C do 170°C

Kriterijum prihvatljivosti

Merna oprema, materijal i pribor potreban za obavljanje testova:

Za izvršenje testa koristiti kalibrisani višekanalni merno-akvizicioni sistem za merenje temperature.

Podatke o korišćenim mernim instrumentima upisati u Tabelu 1.1 testa br. 1.

Tabela 2.1: Distribucija toplote u praznoj komori suvog sterilizatora, Program						
Setovana vrednost temperature sterilizacije (°C)						
Setovana vrednost trajanja sterilizacije (min)						
Datum izvršenja ciklusa sterilizacije		_____ (dd.mm.gg)				
Vreme početka faze sterilizacije		_____ (hh:mm:ss)				
Vreme završetka faze sterilizacije		_____ (hh:mm:ss)				
R.br.	Rezultati			Kriterijum prihvatljivosti	Kriterijum prihvatljivosti ispunjen	Nu.br. / n/p
	Oznaka senzora	T _{min} (°C)	T _{max} (°C)			
mm 1				Temperatura u fazi sterilizacije u opsegu 150°C -170°C	<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 2					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 3					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 4					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 5					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 6					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 7					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 8					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 9					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 10					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 11					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 12					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 13					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 14					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 15					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 16					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
mm 17					<input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne	
Komentari:						
<h2>Prostor za komentare i zapažanja tokom testiranja</h2>						
REZULTAT:		ODGOVARA / NE ODGOVARA <small>(Zaokružiti jedno)</small>				
Test izvršio (Potpis):				Datum:		
Pregled izvršio (Potpis):				Datum:		

Finalni rezultat testa
Identifikacija učesnika

Analiza rezultata

Obrada rezultata

```
graph TD; A[Obrada rezultata] --> B[Upoređivanje actual vs. expected result]; B --> C[Ocena testova (PASS / FAIL)]
```

Upoređivanje actual vs.
expected result

Ocena testova (PASS / FAIL)

Izvršenje testova

Ispunjenje preduslova
definisanih protokolom

Testiranje

Popunjavanje kvalifikacione
dokumentacije

Dokumentovanje
neusaglašenosti (po potrebi)

Izveštavanje

Izveštaj o izvršenoj kvalifikaciji

Može biti u sklopu kval. protokola ili kao zaseban dokument

Minimalno obuhvata:

- Retrospektivu rezultata svih izvršenih kvalifikacionih testova (DQ/IQ/OQ/PQ)
- Analizu zabeleženih rezultata
- Diskusiju o neusaglašenostima (ako ih je bilo)
- Izjavu o usklađenosti sistema / opreme
- Specifikaciju ograničenja u upotrebi

Mora biti odobren od strane QA

Redovna godišnja kalibracija menih instrumenata

Preventivno održavanje opreme

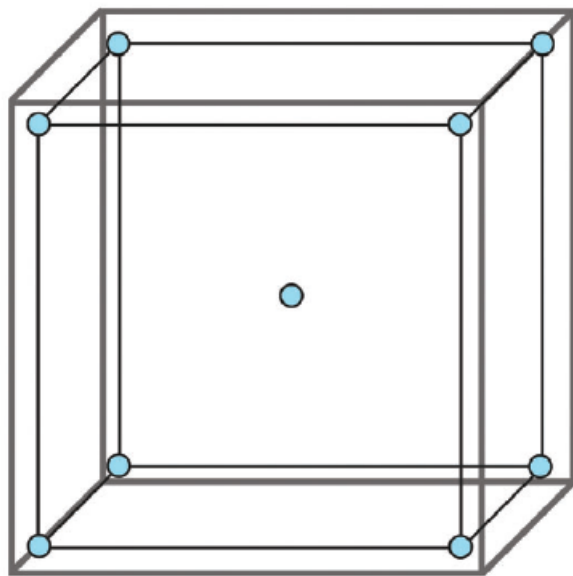
Praćenje ponašanja opreme

Uspostavljanje procedure kontrole izmena i propisivanje uslova za redovnu ili uslovljenu rekvalifikaciju

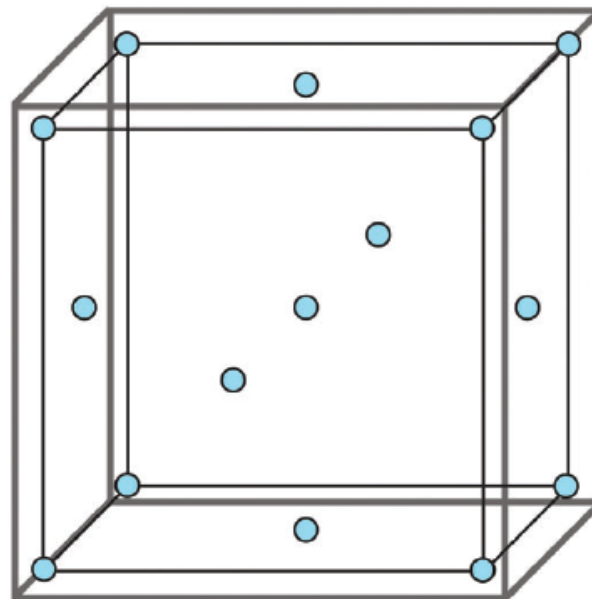
Održavanje kvalifikovanog statusa opreme

Primer - Frižider / rashladna vitrina (obavezan deo opreme u svakoj apoteci)

▶ Zapremina < 2 m³



▶ 2 m³ < Zapremina < 20 m³



Primer - Frižider / rashladna vitrina

► Laboratorijski frižider

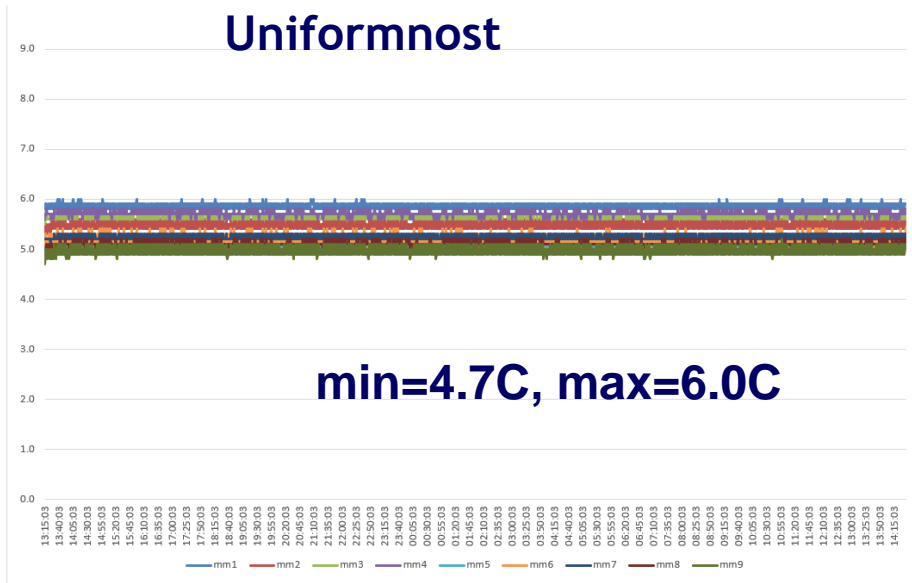


► „Običan“ frižider

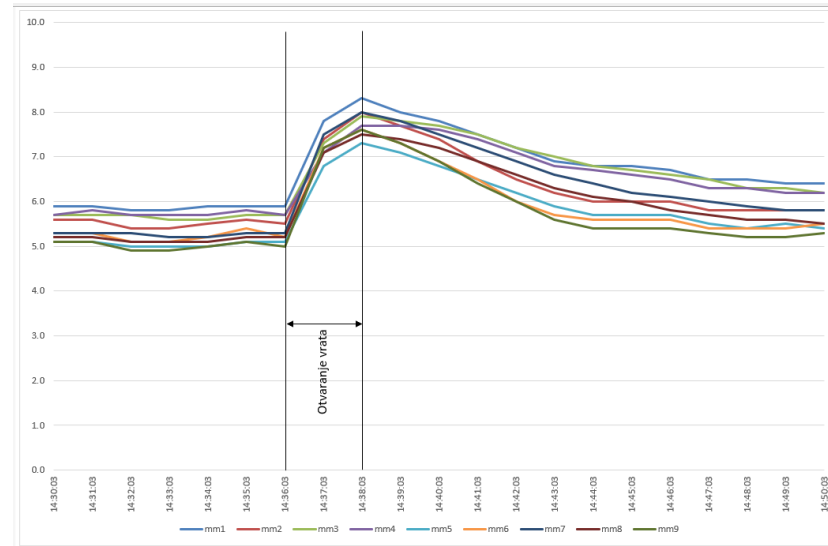


Rezultati - Laboratorijski frižider

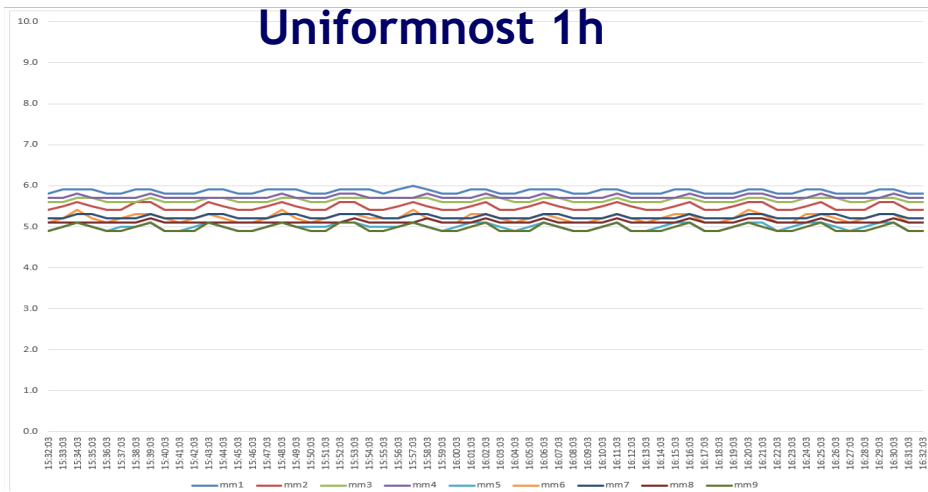
Uniformnost



Otvaranje vrata

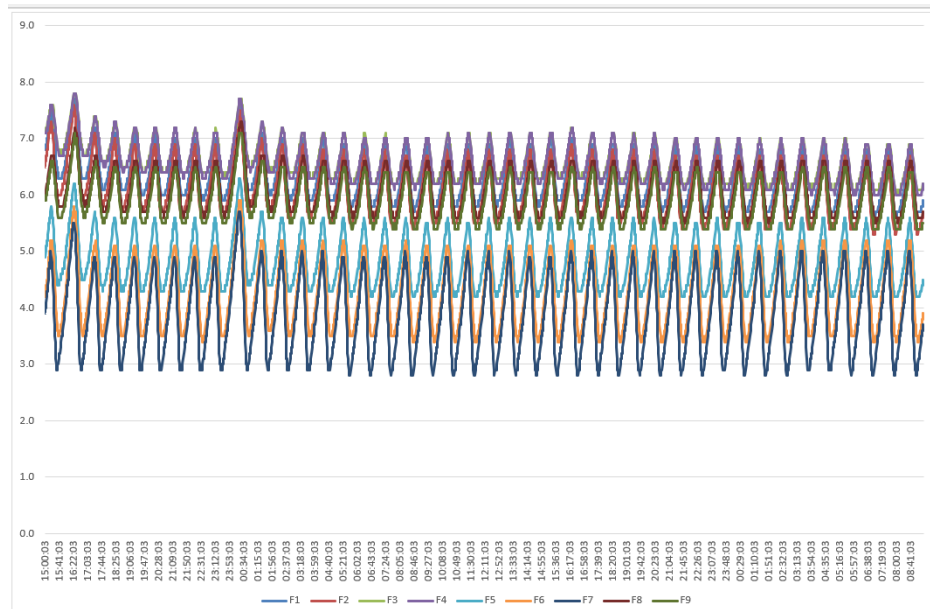


Uniformnost 1h



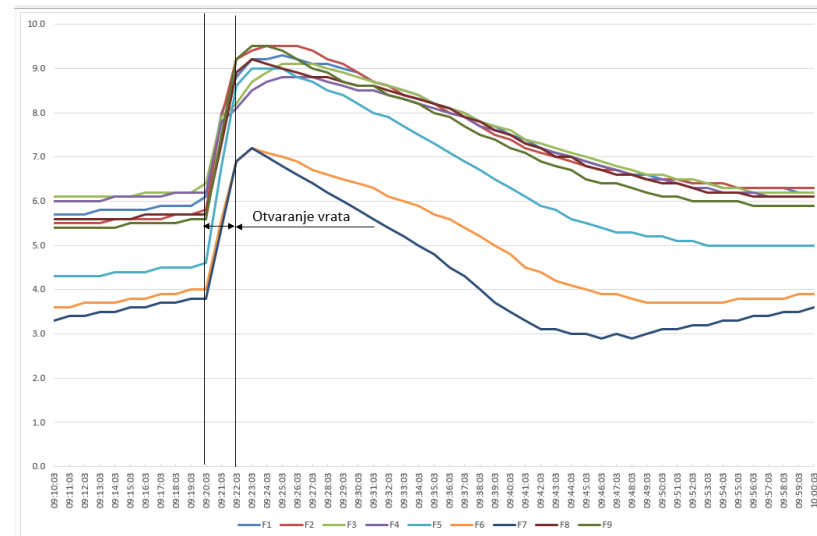
Rezultati - „Običan“ frižider

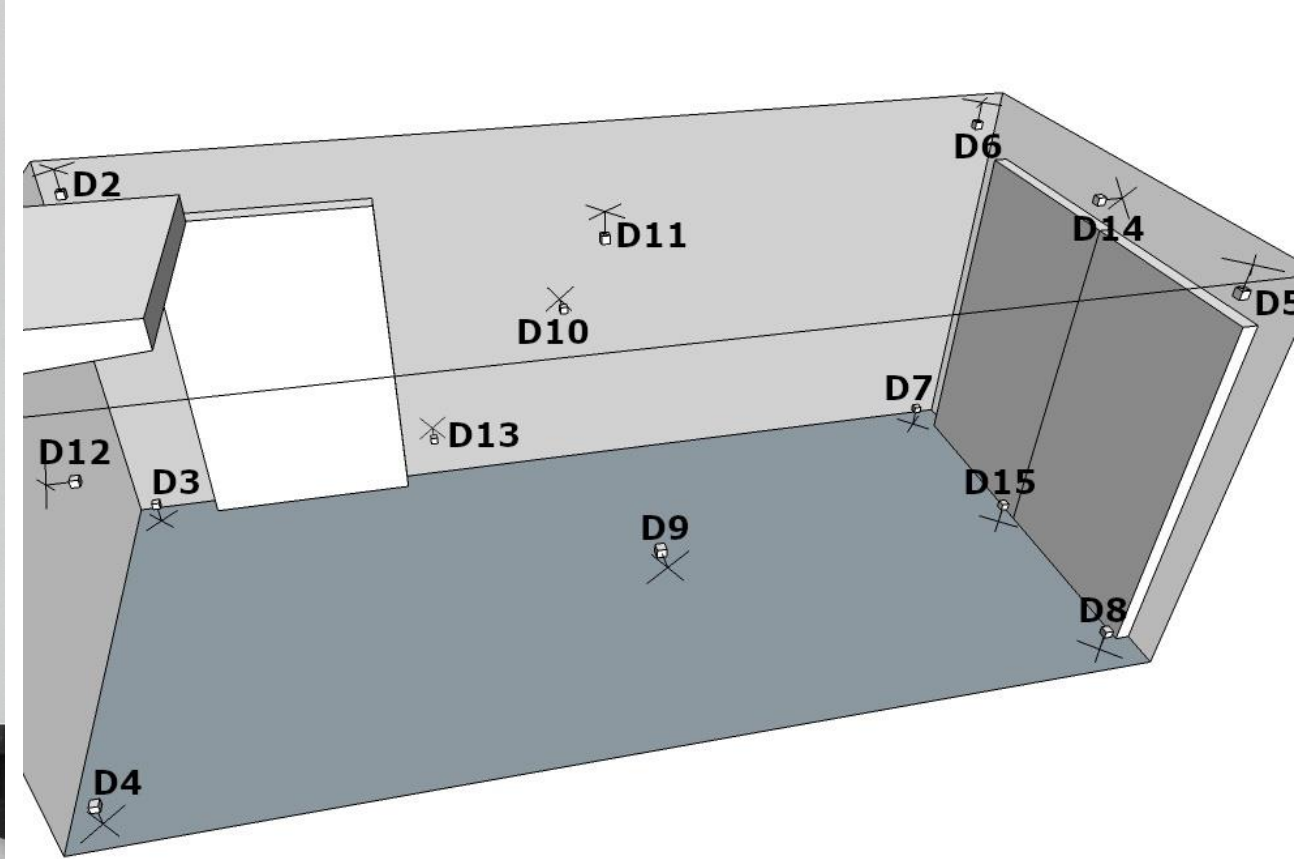
Uniformnost



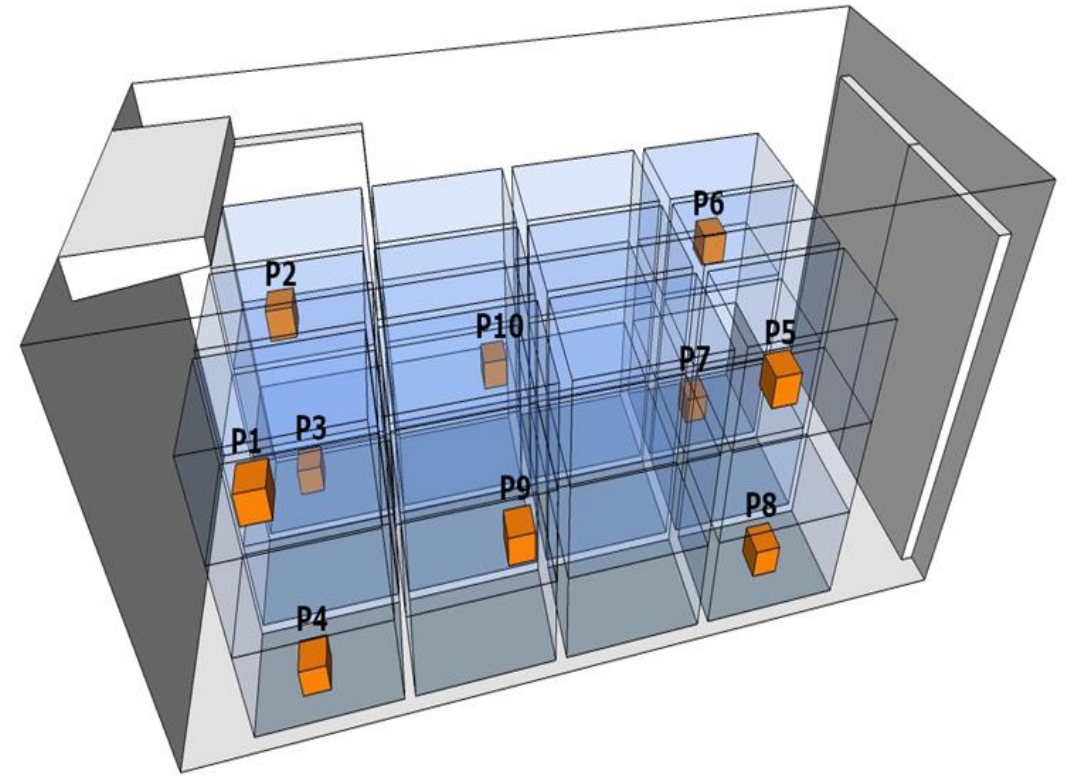
min=2.8C, max=7.8C

Otvaranje vrata

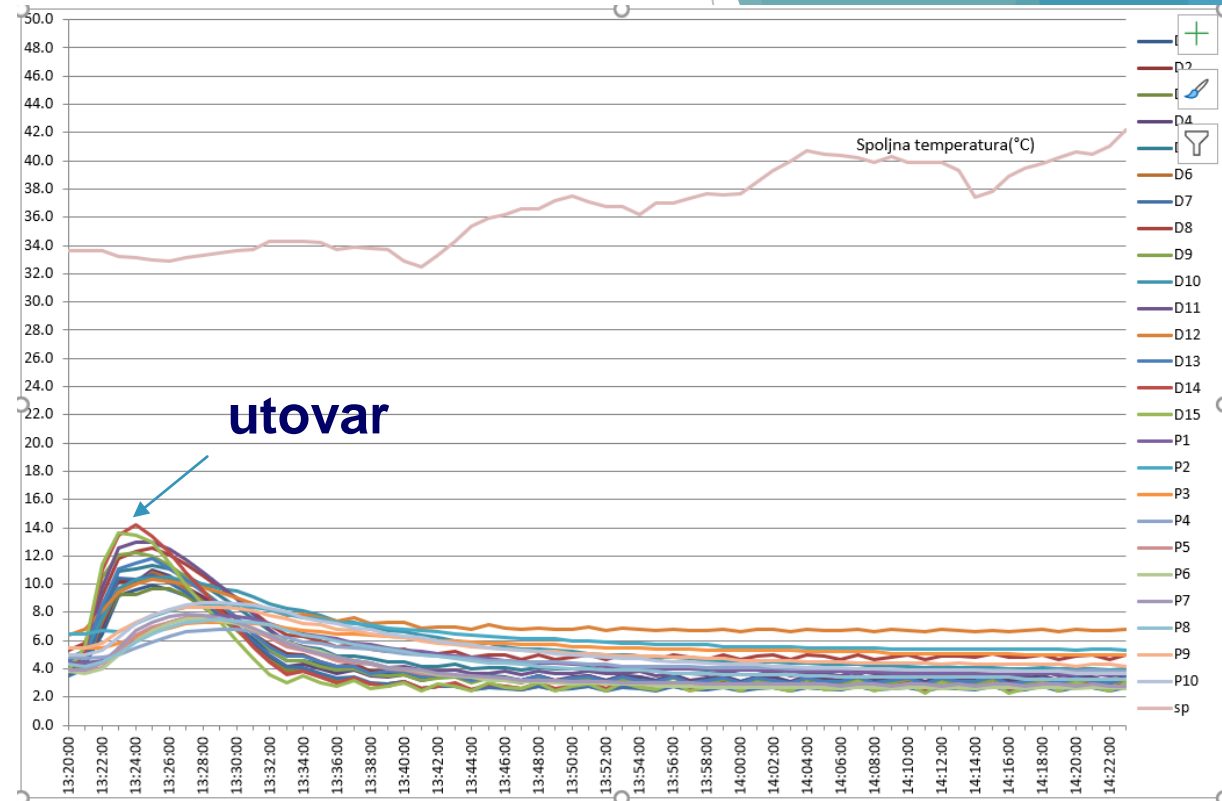
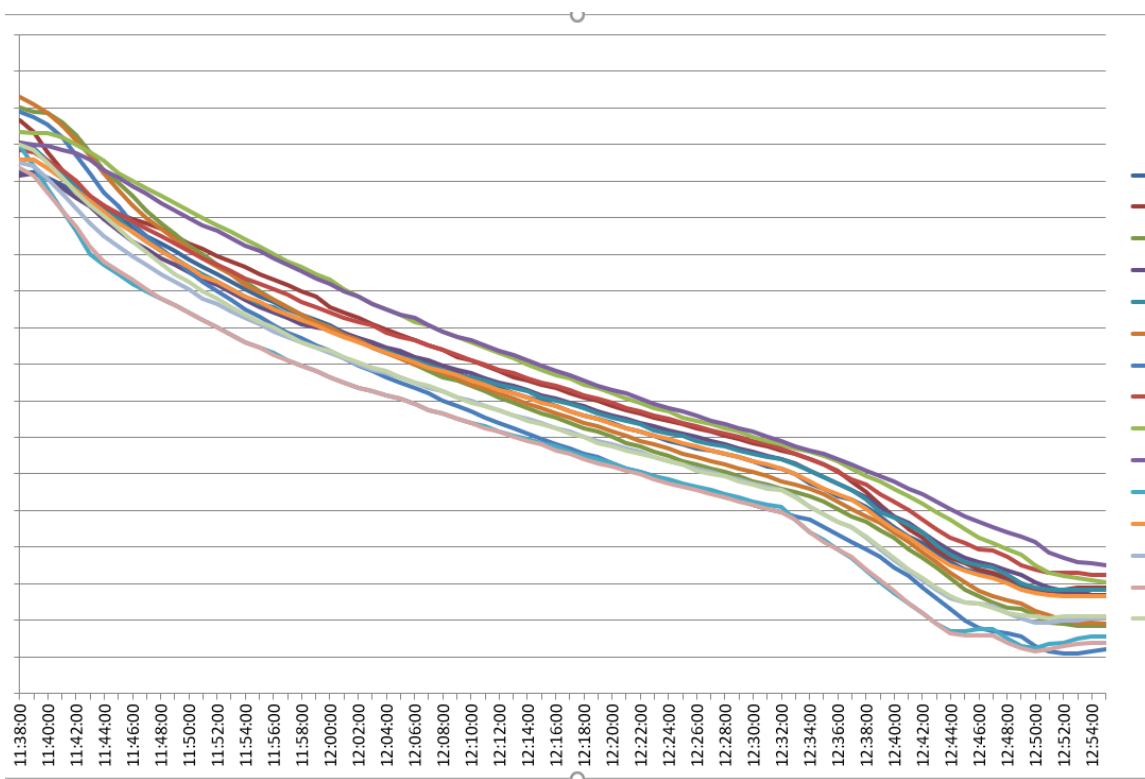




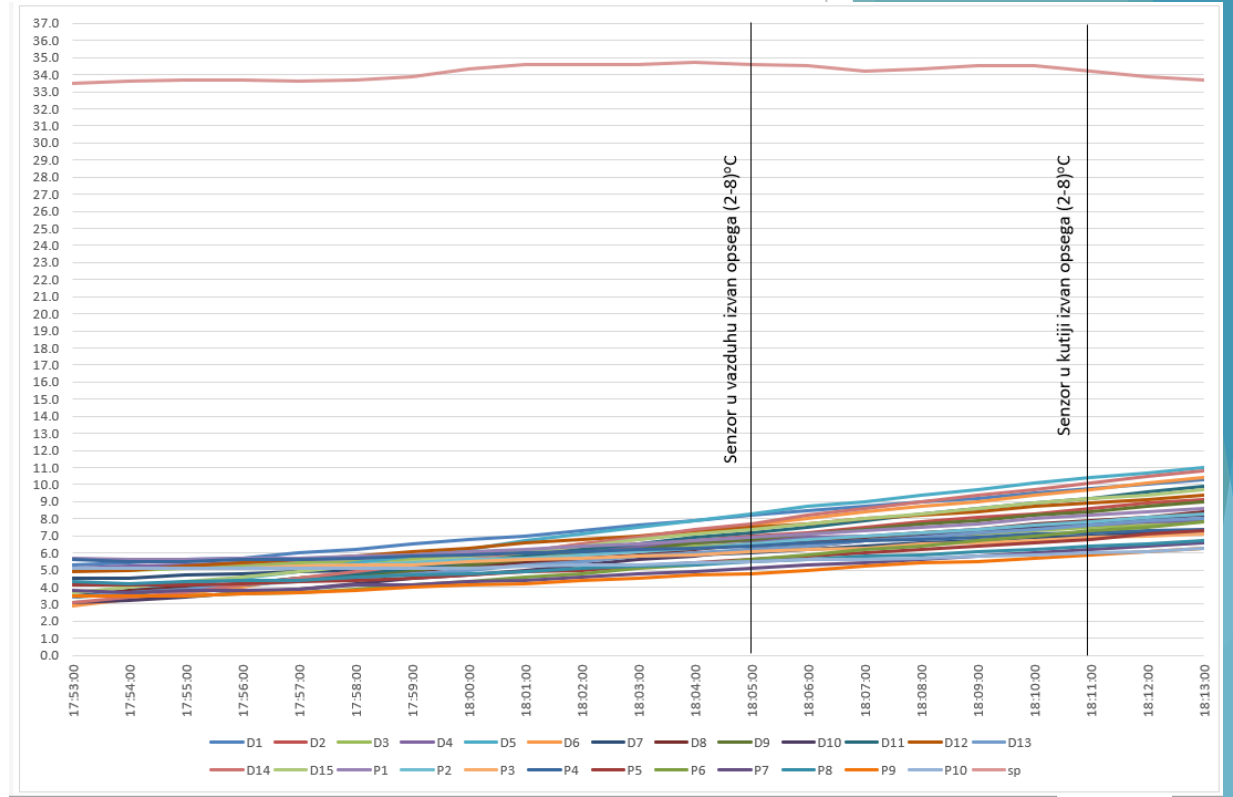
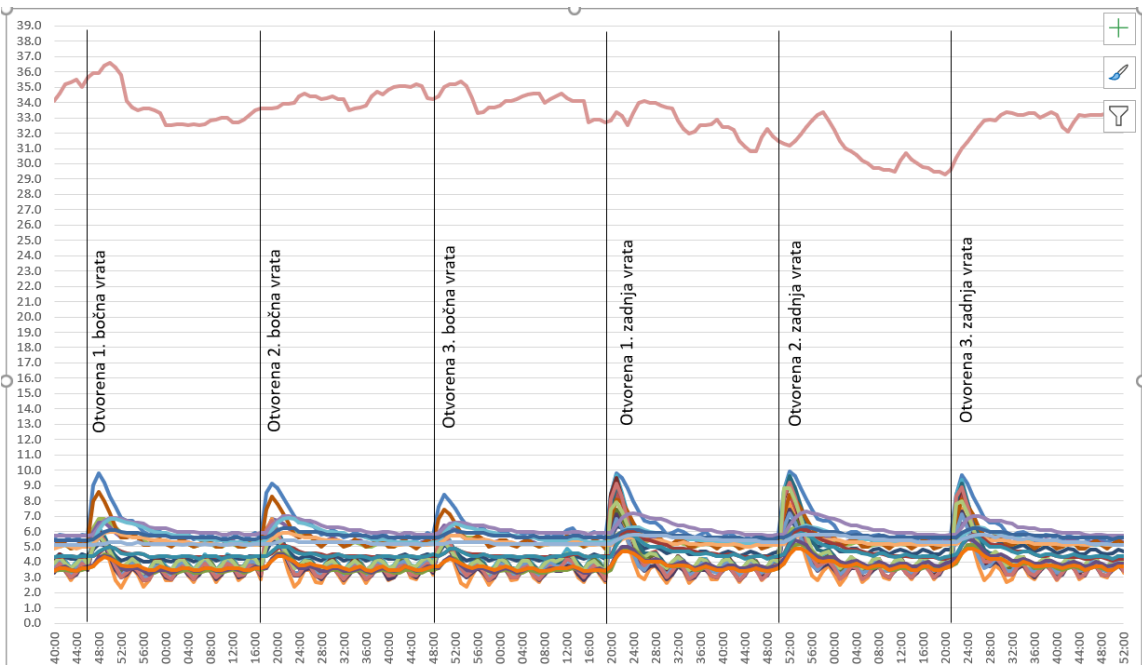
Primer - Dostavno vozilo



Primer - Dostavno vozilo



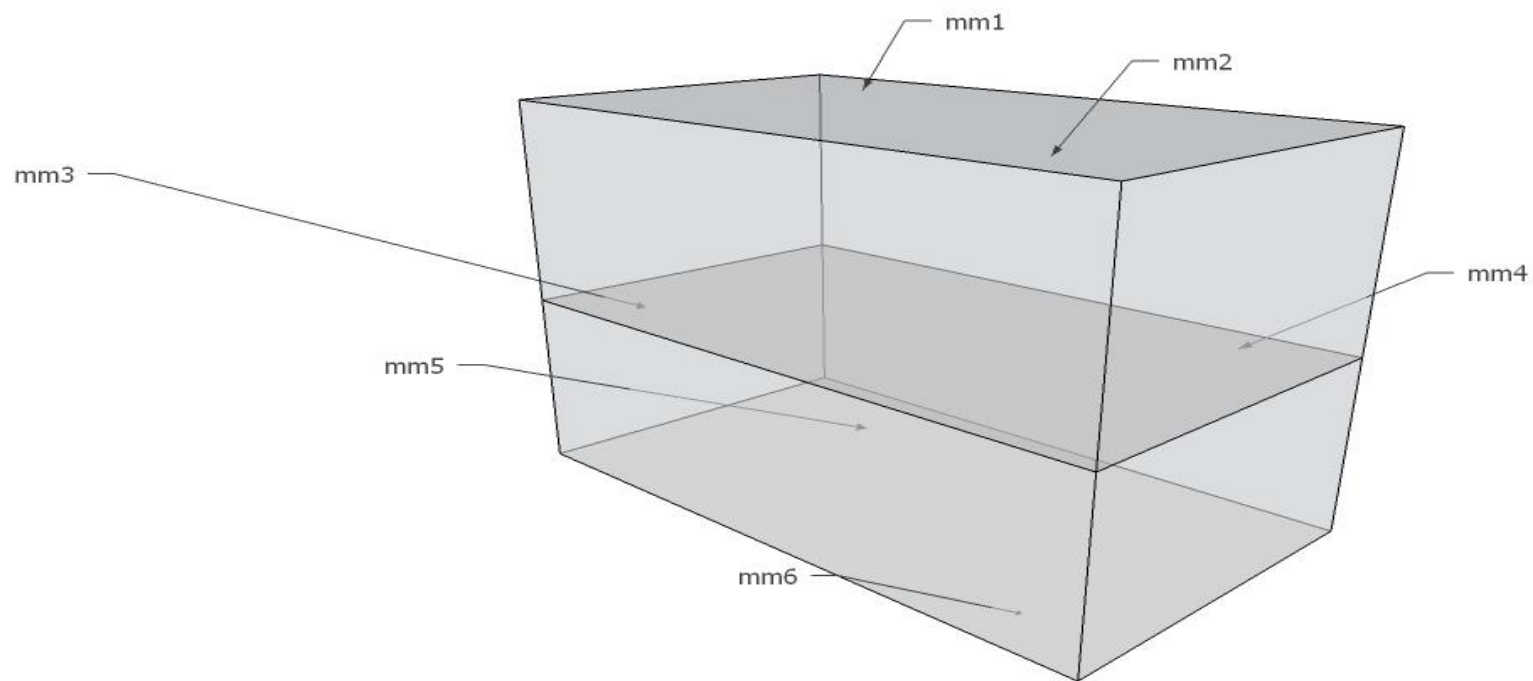
Rezultati - Dostavno vozilo



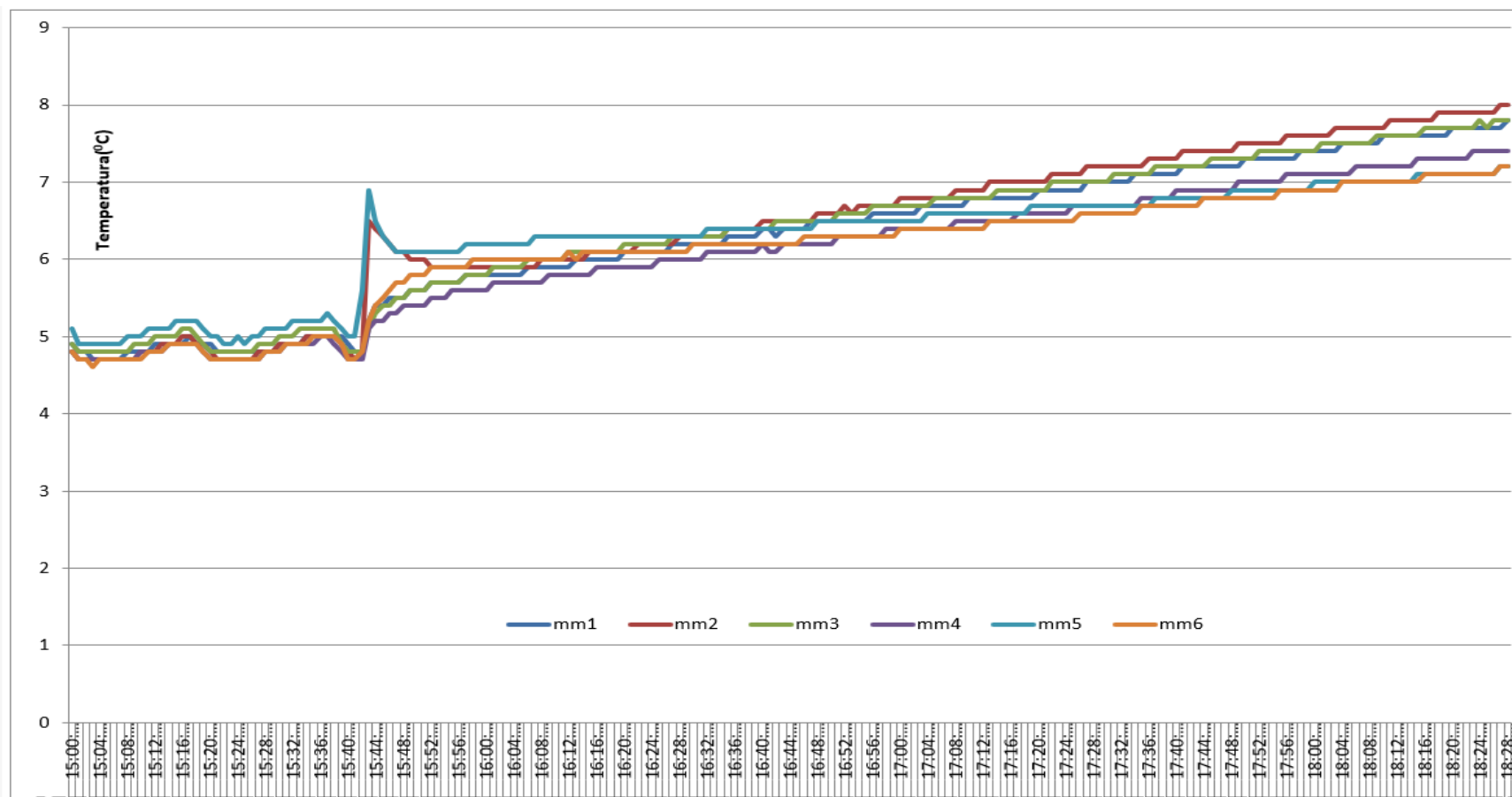
Rezultati - Dostavno vozilo

Primer - Prenosni frižider

- ▶ Zapremina 25 l
- ▶ Dimenzije (460 x 330 x 370) mm



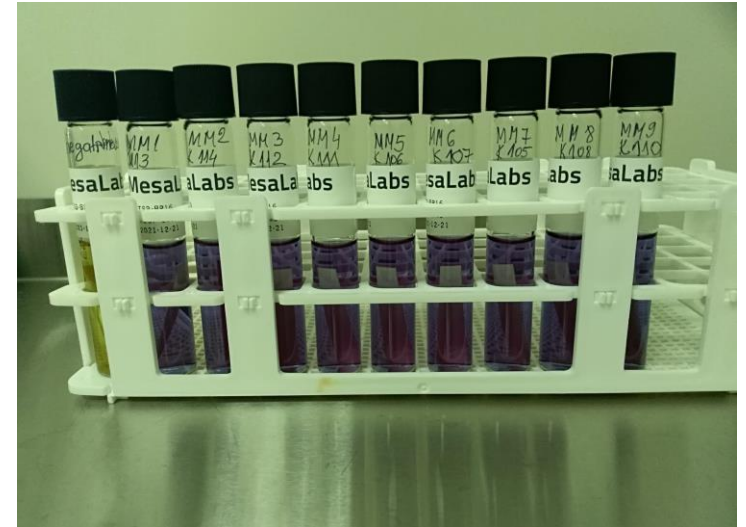
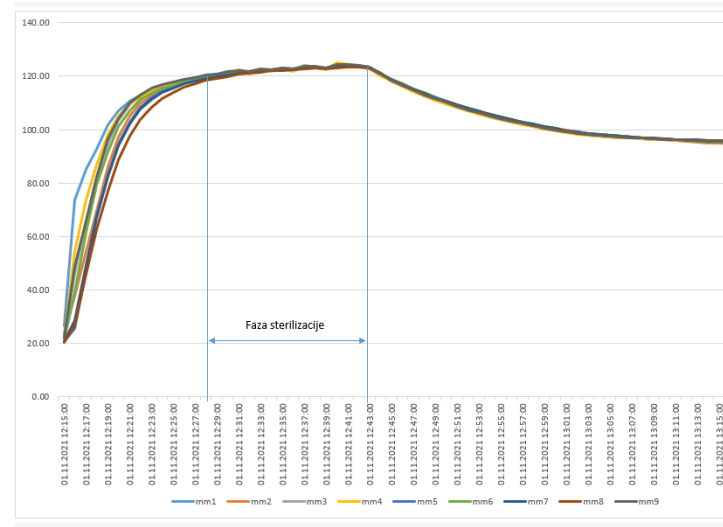
Rezultati - Prenosni frižider



Primer - Sterilizator

- ▶ Sterilizacija toplotom je metoda prvog izbora
- ▶ Pogodnost metode za određeni proizvod
- ▶ Efiksnost u postizanju željenih uslova sterilizacije
- ▶ Validnost postupka se potvrđuje najmanje jednom godišnje, a i češće ako se izvrše značajne izmene na opremi





Rezultati - Strilizator

Primer - Čiste zone

Biosafety Cabinets



Class I



Class II



Class III

- ▶ Stepen kontrole sredine u pogledu čestične i mikrobiološke kontaminacije zona za proizvodnju treba da bude prilagođen proizvodnji i odgovarajućoj fazi proizvodnog procesa

Primer - čiste zone

Parametri od interesa

▶ Prostor

- ▶ Protok i broj izmena vazduha
- ▶ Razlika pritiska između prostorija
- ▶ Integritet HEPA filtera
- ▶ Smerovi strujanja vazduha
- ▶ Klasa vazduha
- ▶ Brzina oporavka
- ▶ Temperatura / RH
- ▶ Osvetljenje...

▶ Uređaji sa laminarnim strujanjem

- ▶ Brzina i uniformnost strujanja vazduha
- ▶ Integritet HEPA filtera
- ▶ Vizuelizacija strujanja vazduha
- ▶ Klasa vazduha
- ▶ Osvetljenje...

Još neki sistemi i oprema vredni pažnje

- ▶ Sistem za proizvodnju i distribuciju komprimovanog vazduha
- ▶ Sistem za proizvodnju i distribuciju prečišćene vode
- ▶ Mešalice
- ▶ Homogenizatori
- ▶ Kapsulirke
- ▶ ...



Da sumiramo...



Sva oprema, prostori i sistemi koji se koriste za proizvodnju, kontrolu, distribuciju, skladištenje i rukovanje lekovima u apoteci treba da budu pogodni za njihovu namenu kako bi se sprečila izloženost lekova uslovima koji bi mogli nepovoljno da utiču na njihov kvalitet i integritet pakovanja.



Reference

- ▶ Farmaceutska komora Srbije: Vodič Dobre apotekarske prakse, Standardi dobre apotekarske prakse za prostor i opremu, 2021
- ▶ Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Smernice dobre prakse u distribuciji humanih lekova, 2016
- ▶ Smernice dobre proizvođačke prakse, Aneks 15: Kvalifikacija i validacija, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2017
- ▶ WHO: Technical Report No. 961, 2011, Annex 9 - Model guidance for storage and transport of time and temperature sensitive pharmaceutical products
- ▶ WHO: Technical Report No. 961, 2011, Annex 9 - Qualification of temperature-controlled road vehicles
- ▶ EMA/CHMP/ICH/24235/2006 ICH Guideline Q9 on quality risk management, 2015
- ▶ ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management, 2011

Hvala na pažnji!

milica.blagojevic@labmerit.rs