



РЕПУБЛИКА СРБИЈА
ФАРМАЦЕУТСКА КОМОРА
The Pharmaceutical Chamber of Serbia



PROCENA UTICAJA KVALITETA POMOĆNE SUPSTANCE NA KVALITET GOTOVOG PROIZVODA – PROIZVODNJA STERILNIH FORMI

MAST. INŽ. TEHNOL. EDVARD EDVIN ŠETALO

Ključni pojmovi



➤ Kvalifikacija:

- **Kvalifikacija proizvođača/dobavljača**

- *Procena relevantne GMP dokumentacije i sprovođenje eksterne provere (gde je potrebno) sa zadovoljavajućim ishodom, a u zavisnosti od tipa materijala/proizvoda/usluge u skladu sa odgovarajućom procedurom.*

- **Evaluacija materijala**

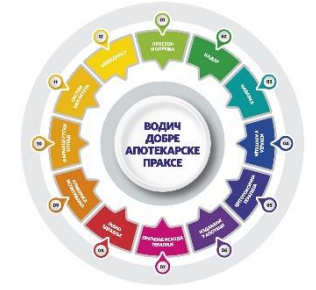
- *Obuhvata farmaceutsko-tehnološku procenu sirovine, ispitivanje sirovine i uvođenje metoda, sprovođenje validacione strategije proizvodnog procesa, ispitivanje gotovog proizvoda, postavljanje gotovog proizvoda na stabilnost i regulatorne aktivnosti*

- **Praćenje defekata kvaliteta i krivotvorenja sirovine na globalnom nivou**

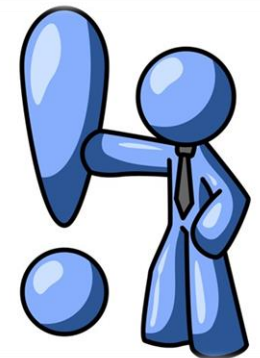


➤ Procena uticaja kvaliteta pomoćne supstance na kvalitet GP – Analiza rizika (RA)

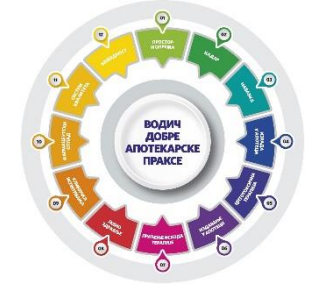
Procena uticaja kvaliteta pomoćne supstance na kvalitet GP – Analiza rizika (RA)



- Dokument u kome se identifikuju i ocenjuju svi rizici koji se mogu javiti tokom uvođenja novog proizvođača pomoćne sirovine, kroz postojeći proizvodni proces, a mogu imati uticaj na kvalitet gotovog proizvoda.
- Čine je dva dela:
 1. Procena kvaliteta ekscipijensa
 2. Procena uticaja na kvalitet GP
 - *Dodatno sadrži regulatorni uticaj izmene koja se sprovodi i zaključak.*
- Dokumentacija neophodna za adekvatnu pripremu RA se sastoji iz:
 1. GMP dokumentacije
 2. Regulatorne dokumentacije



Neophodna dokumentacija



➤ GMP dokumentacija

- ✓ IPEC-PQG ili EXCiPACT GMP (ukoliko je dostupno)
- ✓ GMP izjava ukoliko sertifikat nije dostupan
- ✓ Lokalni sertifikat ili licenca
- ✓ ISO 9001/14001, ISO 22000, FSSC 22000, BRC sertifikati
- ✓ Popunjen upitnik – zvanični ili interni upitnik proizvođača
- ✓ Potvrda o relevantnim aktivnostima dobavljača

➤ Regulatorna dokumentacija

- ✓ CoA za 3 različite serije
- ✓ Tehnički paket
- ✓ ICH Q3C upitnik
- ✓ ICH Q3D upitnik
- ✓ Bezbednosni list
- ✓ Sertifikat o poreklu
- ✓ TSE/BSE izjava
- ✓ GMO izjava
- ✓ Gluten/Lateks/Ftalat/Viral – free izjave



Deo I - Procena kvaliteta ekscipijenasa

- Deo RA koji sadrži 3 celine, od kojih se prva, **kvalifikacija dokumentacije**, odnosi na svojstva same supstance u kvalifikaciji i obuhvata (ali se ne ograničava na) sledeće:
 - Specifikacija; Interni zahtevi
 - Poređenje specifikacije odobrenog i novog izvora
 - Poreklo, kvalitet i preporučena upotreba sirovine
 - Laboratorijski uzorci i evaluacija rezultata i trendova; Ključni testovi
 - Srodne supstance
 - Elementarne nečistoće
 - Zaostali rastvarači





Deo I - Procena kvaliteta ekscipijenasa

➤ GMP kvalifikacija

- Procena konačnog rizika EXC vrši se po proizvođaču
- Obuhvata: - GMP
- Farmaceutsko – tehnološki aspekt
- Finalni rizik na osnovu pojedinačnih kriterijuma:

Nizak – Srednji – Visok



- ✓ Izveštaj eksterne provere (ako je dostupan)
- ✓ IPEC-PQG ili EXCiPACT GMP sertifikat (ako je dostupan)
- ✓ ISO 9001/14001 i ISO 2200, BRC sertifikati
- ✓ Upitnik (proizvođačev ili interni)
- ✓ Informacije o sistemu kvaliteta proizvođača

- ✓ Priroda ekscipijensa
- ✓ Toksikološki rizik
- ✓ Stabilnost EXC
- ✓ Analitički rizik
- ✓ Forma GP i funkcija EXC u GP
- ✓ Poznati nedostaci na lokalnom/globalnom nivou

- Ukoliko je rizik srednji ili visok, propisuju se mere koje je potrebno sprovesti i rokovi za implementaciju u cilju njegovog umanjeња.
- Moguće mere: dodatna dokumentacija, intervjuisanje zaposlenih i/ili on-site audit.

Deo I - Procena kvaliteta ekscipijenasa

➤ Ugovor o kvalitetu

- Status se sagledava ukoliko su zadovoljeni zahtevi kvalifikacije dokumentacije i GMP.
- Tehnički sporazum o kvalitetu - Pravno obavezujući pisani sporazum između dve ili više strana koji definiše njihove odgovarajuće uloge u kvalitetu, odgovornosti, obaveze i procese komunikacije.
- Identifikuje važeće Dobre x Prakse ili druge važeće zahteve kvaliteta i definiše zahteve i odgovornosti svake strane da bi se obezbedila usaglašenost sa svim važećim nacionalnim i međunarodnim zakonima i propisima u skladu sa važećom aktuelnom verzijom Dobre proizvođačke prakse / GMP (Deo 1, Poglavlje 7).
- Svaka GMP relevantna aktivnost, koja je *outsourc*-ovana, mora se odgovarajuće definisati, dogovoriti i kontrolisati, kako bi se izbegli nesporazumi, koji mogu dovesti do nezadovoljavajućeg kvaliteta u proizvodu ili usluzi.

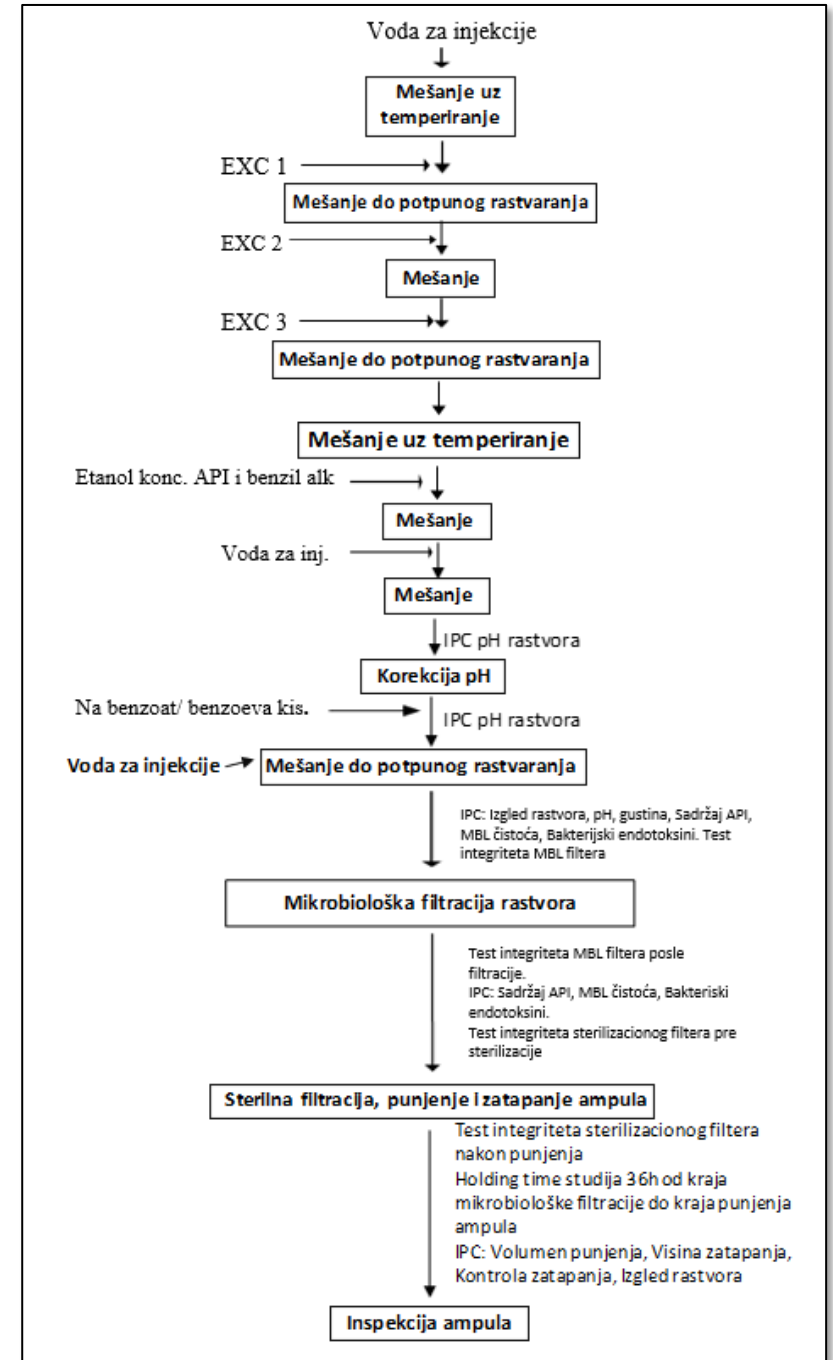
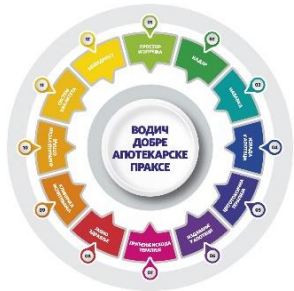


Deo II - Procena uticaja na kvalitet GP

➤ Proces proizvodnje gotovog proizvoda

- Naziv i doza predmetnog GP
- Opis tehnološkog procesa
- Kritične tačke procesa

❖ Primer: Upotreba konc. etanola u sterilnoj proizvodnji



Deo II - Procena uticaja na kvalitet GP

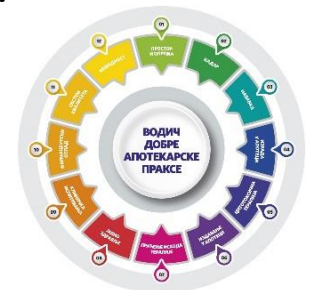


➤ Validaciona strategija

- Da li je proces validiran EXC odobrenog proizvođača?
- Da li je neophodna validacija procesa uz korišćenje EXC novog izvora?
- Da li je neophodna priprema protokola?
- Kritične tačke i predlog validacione strategije?
- Neophodne količine?

❖ Primer

- Kritična tačka:
*Proces mešanja komponenti do potpunog rastvaranja.
Podešavanje pH rastvora.*
- Predlog validacione strategije:
Proizvesti 1 verifikacionu šaržu, gde je potrebno pojačano ispratiti kritični deo procesa i uporediti IPC rezultate dobijene korišćenjem novog izvora sa trendom odobrenog.



Deo II - Procena uticaja na kvalitet GP

➤ Odstupanja u GP

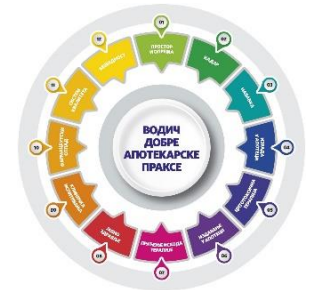
- Informacije o odstupanjima:
 - *Prilikom ulazne kontrole*
 - *Kvaliteta GP povezane sa kvalitetom odobrenog izvora EXC*

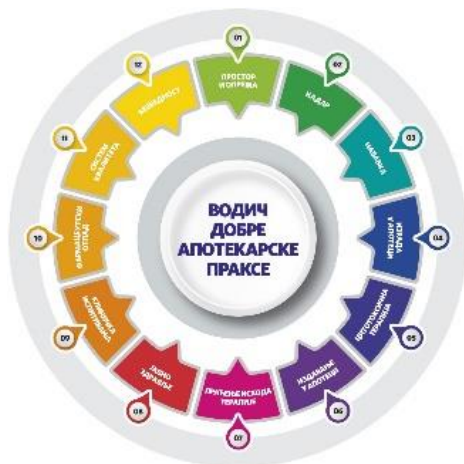
➤ Stabilnost

- Trendovi i zaključak rezultata studije stabilnosti za predmetni GP
- Zabeležena odstupanja u kvalitetu GP u trajanju studija stabilnosti povezana sa kvalitetom EXC
- Predlog studije stabilnosti za definisanu validacionu strategiju

➤ Regulatorno mišljenje

➤ Zaključak/Uslov za oslobađanje na tržište





Kraj procesa

- **Odobranje Analize rizika**
- **Sprovođenje validacione strategije**
- **Odluka o prihvatanju novog proizvođača**
- **Implementacija izmene**