

REG-62-PARAMETRICKÉ PROPOUŠTĚNÍ

Platnost od 1.3.2002

Tento pokyn je překladem pokynu CPMP/QWP/3015/99 „Note for Guidance on Parametric Release“, který byl vydán 1.2.2001 a v Evropské unii je v platnosti od září 2001. Upravuje postup schvalování parametrického propouštění v rámci řízení o registraci léčivého přípravku nebo změny v registraci a vzájemné vazby uvedeného řízení a systému kontrol SVP u výrobců léčivých přípravků a je třeba jej používat společně s pokynem VYR-21-Parametrické propouštění (Věstník SÚKL 1/2002).

Podmínkou schválení parametrického propouštění přípravku je inspekce v daném místě výroby, zahrnující kromě obecných požadavků SVP i specifické požadavky na parametrické propouštění, provedená inspektory SVP SÚKL nebo inspektory SVP států EU. Z obsahu pokynu vyplývá, že žádost o schválení parametrického propouštění v rámci změny v registraci je nutno podat jako žádost o změnu typu II.

1. ÚVOD

Léčivý přípravek musí vyhovovat požadavkům stanoveným ve schválených specifikacích platných pro propouštění z výroby („release“ specifikace) a během doby použitelnosti („shelf-life“ specifikace). Neznamena to však nutně, že při propouštění z výroby se musí s konečným přípravkem provádět všechny zkoušky. Výrobce může nabýt jistoty o požadované jakosti přípravku (tzn. že přípravek vyhovuje specifikaci) tzv. parametrickým propouštěním. Parametrické propouštění je založeno na předložení úspěšné validace výrobního procesu a na posouzení dokumentace o monitorování výrobního procesu, což má poskytnout požadovanou jistotu o jakosti přípravku.

Definice parametrického propouštění užívaná v tomto pokynu je založena na návrzích *European Organisation for Quality (EOQ)*. V souladu s tím je parametrické propouštění takový systém propouštění, který zabezpečuje, že přípravek má zamýšlenou jakost, na základě informací shromážděných v průběhu výrobního procesu a na základě souladu s konkrétními požadavky SVP vztahujícími se na parametrické propouštění.

Parametrické propouštění je tedy užíváno jako pracovní alternativa k rutinnímu zkoušení některých specifických parametrů. Provádění parametrického propouštění je v souladu s textem Evropského lékopisu (resp. Českého lékopisu).

2. PŘEDMĚT POKYNU

Tento pokyn stanovuje požadavky pro žádosti navrhuující parametrické propouštění konečného přípravku. Pokyn poukazuje na různé požadavky, které mají být splněny při žádosti o povolení parametrického propouštění i během inspekcí a byly proto vyvíjeny v EMEA společně skupinou *CPMP/CVPM/Quality Working Party* a skupinou *Ad Hoc Group of Inspectors*.

Princip parametrického propouštění může být aplikován během stupňů výroby různých přípravků, což má za následek vypuštění některých specifických zkoušek konečného přípravku. Tento pokyn se soustředí na případy, kdy je parametrickým propouštěním přípravků nahrazována zkouška na sterilitu, protože pro takovou aplikaci systému parametrického propouštění je k dispozici větší množství zkušeností.

3. PARAMETRICKÉ PROPOUŠTĚNÍ

3.1 Parametrické propouštění a sterilizace

Parametrické propouštění je zmiňováno v Evropském lékopise, resp. Českém lékopise v článku „Metody přípravy sterilních výrobků“. Podle něj, v případě, že je užit plně validovaný postup sterilizace v konečném vnitřním obalu parou, suchým teplem nebo ionizujícím zářením, je možné se souhlasem oprávněné autority (SÚKL) provádět parametrické propouštění, což je propouštění šarží sterilizovaných položek založené spíše na údajích z výrobního procesu než na základě provedení zkoušky na sterilitu.

Parametrické propouštění může být použito pouze u přípravků sterilizovaných v konečném vnitřním obalu. Statistické omezení zkoušky na sterilitu při předpokládané hladině sterilizační jistoty je dobře známo. Schválení parametrického propouštění znamená, že provedení zkoušky na sterilitu konečného přípravku nebude již podmínkou pro propouštění šarže z výroby. Propouštění každé šarže závisí na úspěšném prokázání toho, že v celé sterilizační náplni bylo dosaženo předem stanovených, validovaných podmínek sterilizace. Všechny významné parametry sterilizace, např. teplota, tlak a čas, musí být přesně kontrolovány a měřeny.

3.2 Monitorování výrobního procesu

Monitorování výrobního procesu může být použito i pro jiné výrobní procesy, např. tabletování, na základě zkušeností s výrobou a prováděním vhodných zkoušek v různých stupních výrobního procesu. Některé parametry jsou obvykle kontrolovány rutinně v definovaných intervalech, bez ohledu na typ procesu výroby tablet. Takovými příklady jsou hmotnostní stejnoměrnost, pevnost v tlaku a rozpadavost. Výsledky úplného souboru údajů z takových zkoušek průběžných výrobních kontrol mohou být v těchto případech dostatečným podkladem pro propouštění šarží a lépe zabezpečovat, že vyrobené tablety budou splňovat určitá kritéria ze specifikace konečného přípravku, než kdyby tyto zkoušky byly opakovány se vzorkem konečného přípravku.

Jiným příkladem je použití takových metod analytické chemie, jako jsou vibrační spektroskopické techniky, např. spektrofotometrie v blízké infračervené oblasti (NIR) a Ramanova spektroskopie, použité obvykle v kombinaci s multivariantní analýzou. Spektrální data monitorující průběžnou kontrolu obsahu léčivé látky, polymorfismus, obsah vody, homogenitu směsi, údaje o vlastnostech částic či prášku nebo tloušťku filmu, mohou takto nahradit zkoušky prováděné s konečným přípravkem, jako například obsahovou stejnoměrnost, sílu tablet (obsah léčivé látky) nebo disoluci.

Jestliže je aplikováno parametrické propouštění, zkouška, která je nepřímou kontrolována (např. sterilita, obsahová stejnoměrnost), má být stále součástí specifikace spolu s odkazem na příslušnou kontrolní metodu. Má však být zdůvodněn vztah mezi zkoušením konečného přípravku a monitorováním výrobního procesu, včetně kritérií přijatelnosti.

4. POSUZOVÁNÍ ŽÁDOSTI O SCHVÁLENÍ PARAMETRICKÉHO PROPOUŠTĚNÍ

Obecně má dokumentace předkládaná při žádosti o novou registraci nebo o změnu v registraci obsahovat jen takové prvky zabezpečování jakosti, které jsou pro léčivý přípravek specifické. Zabezpečování jakosti prvků nespecifických pro daný přípravek spadá do oblasti působnosti SVP.

Ve většině případů bude pravděpodobně parametrické propouštění předmětem žádostí o změnu v registraci u přípravků již zaregistrovaných, poté co výrobce získal větší množství zkušeností s výrobou přípravku. Parametrické propouštění však může být považováno za vhodné i tehdy, kdy je nový přípravek velmi podobný již existujícímu přípravku a výsledky zkoušek tohoto blíže příbuzného přípravku jsou považovány za odpovídající.

Při posuzování žádosti budou úzce spolupracovat hodnotitelé registrační dokumentace a inspektoři SVP, vzhledem k tomu, že každý z nich má jiný úkol. Posudek inspektora zahrnující hodnocení analýzy rizik systému zabezpečení sterility bude zahrnut do celkového hodnocení žádosti. Schválení či zamítnutí parametrického propouštění je na uvážení oprávněné autority (SÚKL). Zamítnutí může být podloženo výsledky inspekce nebo získáním jiných informací.

Schválení parametrického propouštění může být podmíněno tím, že bude požadována zkušební doba, po kterou budou redukováně zkoušky prováděny. Toto se však netýká parametrického propouštění, při němž se jedná o vynechání zkoušky na sterilitu.

5. VÝROBNÍ PROCESY

5.1 Obecná část

U některých lékových forem jsou různé stupně výrobního procesu odděleny, to znamená že v kritických bodech jednotlivých částí procesu lze provádět vzorkování. U jiných lékových forem může být výrobní proces více či méně kontinuální, což nutně vede k integrovanějšímu monitorování výrobního procesu. Není proto možné v tomto pokynu specifikovat detaily o tom, jakým způsobem může být aplikováno parametrické propouštění. Je nutno posuzovat zvlášť každý jednotlivý případ za současného ověření, že jsou splněny požadavky příslušných pokynů.

Program parametrického propouštění může být povolen na základě posouzení výrobního procesu. Je nutno posoudit robustnost na základě validace výrobního procesu. Sledování kritických parametrů musí být schopno prokázat dosažení předem stanovených validovaných podmínek v celé šarži. Bude posuzován výběr kritických parametrů a jejich limitů vzhledem k jejich vlivu na technické charakteristiky a stabilitu přípravku a jeho obalu a na biologickou dostupnost přípravku. Budou posuzovány kontrolní metody těchto kritických parametrů.

Žádost o povolení parametrického propouštění musí být založena na dostatečné zkušenosti s výrobním procesem, na zhodnocení dlouhodobého dodržování pokynů SVP. Obecně má dokumentace, na jejímž základě může být povoleno parametrické propouštění, prokázat:

- že výrobní proces je náležitě validován,
- že výrobní proces je spolehlivě kontrolován,
- vztah mezi kontrolou konečného přípravku a monitorováním výrobního procesu, včetně dostatečného zdůvodnění kritérií přijatelnosti,
- že mezioperační požadavky zvolené pro propouštění nebo zamítání jsou stanoveny na základě kritérií přijatelnosti definovaných ve validačních záznamech,
- že jsou stanoveny jasné specifikované postupy pro propouštění nebo zamítání,
- výsledky analýz předchozích šarží.

Soulad s požadavky SVP bude zajištěn inspekcemi. Pravidelné inspekce jsou prováděny v souladu s obecnými postupy vytyčenými oprávněnou autoritou (SÚKL). Přitom se používají základní Pokyny EU pro správnou výrobní praxi, doplněk 1, týkající se výroby sterilních přípravků, a další příslušné doplňky - *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume 4 + Annexes* (Doporučené postupy uplatňování správné výrobní a správné distribuční praxe, mimořádná publikace Věstníku SÚKL, únor 1998). V souvislosti s hodnocením žádosti o schválení parametrického propouštění by měly být předem provedeny inspekce. Výjimkou mohou být případy, kdy přípravek je podobný jinému přípravku vyráběnému na stejném výrobním místě, u něhož bylo parametrické propouštění již schváleno. Je-li tomu tak, inspektoři SVP se za použití doplňku 17 o parametrickém propouštění (VYR-21-Parametrické propouštění) při inspekci zaměří na správnost výrobního procesu, programy revalidace a řízení změn.

Bude kontrolováno, zda jsou průběžné výrobní kontroly a postupy v souladu s procesem popsáním v registrační dokumentaci. U sterilních přípravků budou inspektoři při všech inspekcích kontrolovat standardní operační postupy pro různé stupně výrobního procesu, které mají význam z hlediska sterility. Zejména budou kontrolovány postupy pro kontrolu kvality výchozích látek, obalového materiálu, vody použité při výrobním procesu a monitorování prostředí. Jinými důležitými aspekty

jsou např. filtrační postupy, postupy pro čištění či sterilizaci zařízení, maximální doba mezi začátkem přípravy roztoků a jejich sterilizací a kvalita chladicího média.

5.2 Postupy sterilizace

Při žádosti o schválení parametrického propouštění z hlediska sterility musí být sterilizační proces v souladu s požadavky Evropského lékopisu (resp. Českého lékopisu). Proto může být parametrické propouštění aplikováno jen u přípravků sterilizovaných v konečném vnitřním obalu, a to parou, suchým teplem nebo zářením (Ph.Eur. 3, resp. ČL 97, čl. 5.1.1. Metody přípravy sterilních výrobků). Výběr sterilizačního procesu musí být tedy založen na základě znalostí o stabilitě přípravku za odpovídajících podmínek i na základě výsledků získaných během vývojových studií, kdy byly identifikovány kritické výrobní parametry.

5.2.1 Sterilizace teplem

Sterilizační proces má být validován v souladu s pokyny pro správnou výrobní praxi. Kvalifikace zařízení a validace použitého sterilizačního procesu, zahrnující studie distribuce tepla a penetrace tepla pro daný vzor sterilizační náplně má být provedena tak, aby mohla být vyjádřena ekvivalentní doba sterilizace (F_0). Technická validace metody sterilizace teplem má být doplněna biologickou validací. Má být zvážena úroveň a tepelná rezistence biologické zátěže. Má být prokázána reprodukovatelnost definovaného sterilizačního procesu. Má být také prokázán soulad s požadavky SVP, popsány v doplňku 17 Pokynů EU pro správnou výrobní praxi (VYR-21-Parametrické propouštění). Příkladem takového požadavku je oddělení nevysterilizovaných produktů od produktů, které již byly vysterilizovány.

Žádost o povolení parametrického propouštění z hlediska sterility má být podložena:

- popisem sterilizačního procesu, včetně typu sterilizačního cyklu, vzoru sterilizační náplně, specifikací parametrů cyklu (čas, teplota, tlak, hodnota F_0) a chemických indikátorů (kde je to vhodné),
- specifikacemi a metodami či postupy používanými při průběžné výrobní kontrole, např. předsterilizační biologická zátěž, monitorování parametrů cyklu a ověření sterilizace náplně,
- validační zprávou z výrobního procesu, zahrnující studie distribuce tepla a penetrace tepla pro nejméně 3 sterilizační cykly a mikrobiologickou kvalifikaci prokazující dostatečnou účinnost (hladina sterilizační jistoty, SAL) při nejméně příznivých podmínkách sterilizačního cyklu, včetně informace o použitých biologických indikátorech (typ, hodnota D, hodnota Z, stabilita), a kde je to vhodné, charakteristiky biologické zátěže (počet, druh, rezistence),
- údaje o neporušenosti obalu (kde je to vhodné).

Obecně není nutno předkládat novou dokumentaci o sterilizačním procesu, je-li proveden odkaz na dříve předložené údaje.

Jestliže bylo parametrické propouštění schváleno, rozhodnutí o propouštění či zamítání šarže musí být založeno na schválených specifikacích. Takové rozhodnutí nemůže být zrušeno použitím zkoušek na sterilitu.

5.2.2 Sterilizace zářením

Parametrické propouštění může být použito také v případě sterilizace zářením. Minimální absorbovaná dávka má být obecně 25 kGy. Nižší dávky mohou být použity za předpokladu, že je dostatečně prokázáno, že při rutinním zkoušení je dosahováno nízké hladiny biologické zátěže a jsou předloženy přiměřené údaje z validace. Bližší údaje jsou uvedeny v *Note for Guidance on the Use of Ionisation Radiation in the Manufacture of Medicinal Products (III/9109/90)* a *EN 552:1994, Sterilisation of Medical Devices – Validation and Routine Control of Sterilisation by Irradiation*. Musí být splněny tytéž požadavky na dokumentaci jako při tepelné sterilizaci (kde je to vhodné). Dokumentace by měla odpovídat pokynům EU, které se týkají ionizujícího záření.