

[1]




SÚKL
Státní ústav pro kontrolu léčiv

 Ing. J. Tille
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

[2]





Jištění jakosti při přenosu analytické metody


 Ing. J. Tille
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

[3]

Co je míněno přenosem metody

Zavedení analytické metody získané z vhodného zdroje pro účely kontroly jakosti v systému SVP

-  Přenos metody s analytickým ověřením-revalidací (např. většina instrumentálních metod)
-  Přenos metody bez analytického ověření (např. lékopisné filtrační metody)
-  I v případě, že přenos je proveden bez analytického hodnocení (revalidace), musí být vhodně dokumentačně zajištěn
-  Pojem přenos analytické metody je uveden ve vyhlášce č.228/2008Sb.(vyhláška o registraci)

 Ing. J. Tille
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

[4]

Analytická kontrola v systému SVP vyžaduje

- ☞ kvalifikované zařízení, včetně ověřených řídicích a výpočetních PS
- ☞ validovanou analytickou metodu (v rozsahu dokumentu ICH Q2)
- ☞ proškolené pracovníky
- ☞ předpisovou dokumentaci (SOP, PI, AI, KP)
- ☞ záznamovou dokumentaci



Ing. J. Tille
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

[5]

Zdroje analytických metod pro činnost v systému SVP

- ☞ vlastní metoda, vlastní validace
- ☞ metoda předaná zadavatelem nebo vytvořená na objednávku, vlastní validace
-
- ☞ metoda předaná zadavatelem nebo vytvořená na objednávku, převzatá validace
- ☞ lékopisná metoda



Ing. J. Tille
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

[6]

Převzetí předané nebo lékopisné metody pracovištěm kontroly jakosti

- vztah zadavatel/zhotovitel
- ☞ předání je smluvně zajištěno
- v rámci jedné společnosti (např. při předání metody z odd. vývoje do odd. kontroly k rutinnímu použití)
- ☞ je stanoven rozsah předané dokumentace (SOP, validační zpráva, vzor záznamové dokumentace)
 - ☞ přehled předaných materiálů (referenční látky, kolony, spektra, speciální chemikálie)
 - ☞ zajištění školení pracovníků
 - ☞ metoda je schválena odpovědnými pracovníky, včetně pracovníků jistiť jakosti např. formou změnového řízení



Ing. J. Tille
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Činnost přijímacího pracoviště kontroly jakosti při přenosu analytické metody

Posouzení schopnosti metodu provádět (=analýza rizik, VYR-32, dopl.20)

- 5 je používaná instrumentace shodná se zařízením, které použil autor metody (typ zařízení)
- 5 je zařízení kvalifikované a splňuje stejné požadavky jako zařízení autora metody (např. parametry nastavení vlnové délky, citlivost, tvorba gradientu složení mf/teploty, parametry MS detektoru)
- 5 jsou k dispozici materiály pro provedení metody (referenční látky, speciální chemikálie, kolony), jsou vůbec dostupné (referenční látky)
- 5 je k dispozici nebo je možno získat předpisovou a záznamovou dokumentaci
- 5 jsou k dispozici vhodní pracovníci, je možné zajistit školení



Výsledek analýzy rizik 1

Stanoví, zda je nutné při přenosu metody provádět revalidaci, jestliže ano, stanoví její rozsah

- 5 Plán revalidace (formální náležitosti plánu VYR-32, dopl.15)
- 5 akceptační kritéria, vycházející z porovnání původní validace a revalidace (srovnání statistických dat)
- 5 jestliže metoda slouží k analýze přípravku, který se vyskytuje ve více silách, je nutno pro revalidaci zvolit nejhorší případ (např. nejnižší a nejvyšší sílu)
- 5 výchozí dokument pro postupy a rozsah revalidace je ICH Q2
- 5 doporučený rozsah - opakování dvou kritických validačních testů a porovnání na třech vzorcích u zdrojové a přebírající (rutinní) laboratoře



Výsledek analýzy rizik 2

Validační zpráva

- 5 v rozsahu pokynu VYR-32, dopl.15
- 5 je nutno posoudit všechny odchylky, které při měření nastaly
- 5 musí obsahovat hrubá data (musí být prokazatelné, že všechna plánovaná měření byla provedena, musí být jasné, že se nejedná o výběr z dat)
- 5 musí se odkazovat na provedené kvalifikace zařízení
- 5 musí obsahovat schválení odpovědnými pracovníky a jednoznačné vyjádření, že revalidace splnila akceptační kritéria
- 5 je vhodné aby zpráva obsahovala přehled dokumentace, která má být aktualizována vzhledem k výsledkům validace



Postupy pro převzaté metody (nelékopisné)

obvykle platí, že revalidaci je nutno provést u metody předané nebo vytvořené na objednávku vždy, jestliže

- 5 použítá instrumentace (typ přístroje, výrobce) je jiný
- 5 přístroj má jiné technické specifikace (u HPLC např. mrtvé objemy přístroje, transfer HPLC na UPLC)
- 5 v metodě byla provedena změna, postupy použité při vývoji a validaci metody nelze při rutinní činnosti dodržet (kolona, průtok a složení mř, jiné postupy přípravy vzorku - např. ředění, odstřeďování místo filtrace)
- 5 rozsah provedených změn není pokryt stanovením robustnosti v původní metodě



Postup pro lékopisné metody

- 5 metody se považují za validované, v některých případech (např. chromatografické metody) je uvedena robustnost metod
- 5 neplatí, že metoda je validovaná v případě, že použijeme lékopisný postup pro API pro léčivý přípravek, který obsahuje i další složky
- 5 je-li uveden test způsobilosti, musí být ověřeno, že za podmínek naší instrumentace je ve stanovených mezích
- 5 nepřekročíme-li stanovené meze robustnosti, není třeba provádět revalidaci, musíme ale zohlednit vlivy prvků, které nejsou v lékopisu uvedeny (např. typ přístroje a jeho technické parametry, použitý konkrétní typ kolony, TLC desky, parametry MS detektoru)
- 5 provedeme-li v metodě změny, musíme prokázat revalidací, že výsledná metoda dává výsledky nejméně shodné s metodou lékopisnou (např. při TLC nedodržíme uvedený druh a rozměr desky)



Závěry

- 5 neexistuje univerzální postup pro provedení přenosu metody
- 5 vždy je nutné posoudit všechny možné vlivy na konečný výsledek analýzy = provést analýzu rizik
- 5 při objednání vývoje a validace analytické metody externím zhotovitelem je potřeba se zajímat o vybavení a možnosti zhotovitele, např. shodné přístrojové vybavení zjednoduší přenos metody
- 5 i v případě, že přenos byl proveden bez revalidace, musí být dokumentačně ošetřen (předpisová dokumentace, „schválení metody“)
- 5 provedení přenosu metody s revalidací nenahrazuje doložení kvalifikace zařízení



Přehled zdrojů

- 📄 Vyhláška č.228/2008Sb., o registraci léč. přípravků
- 📄 Vyhláška č.229/2008Sb., o výrobě a distribuci léčiv
- 📄 VYR-32, rev.2, kap. 1/6, dopl. 15/20
- 📄 PA/PH/OMCL (05) 47 DEF OMCL Guideline on Validation of Analytical Procedures
- 📄 Q8 (R1) Pharmaceutical Development ([CPMP/ICH/518819/07](#))
- 📄 Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and methodology (CPMP/ICH/381/95)