

Приложение 17

Контроль выпуска в реальном времени и выпуск по параметрам

1 Основные принципы

1.1 Лекарственные средства должны соответствовать утвержденным спецификациям и требованиям настоящего стандарта (GMP). Их выпуск в реализацию допускается, как правило, после завершения видов контроля активных субстанций и/или готовой продукции в соответствии с регистрационным досье или протоколом клинических исследований. В некоторых случаях вместо контроля конечного продукта допускается выпуск серии на основе данных о продукте, процессе и информации, полученной в ходе технологического процесса, при получении на это разрешения. Любые действия, требуемые для этой формы выпуска серии, должны быть включены в фармацевтическую систему качества.

2 Область применения

2.1 Настоящее приложение устанавливает требования к выпуску в реальном времени и выпуску по параметрам, когда контроль критических параметров и свойств материалов служит альтернативой обычному контролю активной субстанции и/или готовой продукции, если разрешение на это получено. Оно предусматривает применение контроля в реальном времени к любой стадии технологического процесса и любой активной субстанции, готовой или промежуточной продукции.

3 Контроль в реальном времени

3.1 Контроль выпуска в реальном времени предусматривает внутрипроизводственный контроль и проверки, которые заменяют контроль готовой продукции, как условие для выпуска продукции (если это разрешено). Для применения этого метода следует получить разрешение надзорного органа и информировать его об оценке процесса в ходе текущей работы. Степень взаимодействия с надзорным органом зависит от сложности контроля в реальном времени.

При разработке стратегии (порядка) контроля выпуска в реальном времени нужно выполнить, как минимум, следующие условия:

(i) Результаты контроля параметров и свойств материалов в реальном времени должны точно отражать свойства готовой продукции;

(ii) Следует определить свойства материалов и методы контроля процесса, которые позволят заменить контроль готовой продукции с научным обоснованием на основе знаний о материалах, продукте и процессе;

(iii) Четким обоснованием возможности контроля выпуска в реальном времени и решения о выпуске серии должны быть комбинированный контроль процесса (параметров процесса и свойств материалов) и другие данные, полученные в ходе производства.

3.2 Контроль выпуска в реальном времени должен быть включен и подлежит контролю в рамках фармацевтической системы качества. Информация о нём должна включать, как минимум, следующее:

- анализ рисков, в том числе для всего процесса, в соответствии с разделом 1 Части I и разделом 2 Части II настоящего стандарта;
- порядок контроля изменений;
- стратегию контроля;
- специальную программу обучения персонала;
- порядок проведения аттестации (испытаний);
- систему корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) при отклонениях;
- действия в случае отказа сенсоров или оборудования;
- периодическое рассмотрение эффективности контроля выпуска в реальном времени в плане обеспечения качества продукции.

3.4 Контроль изменений является важной частью метода контроля выпуска в реальном времени в соответствии с принципами раздела 1 Части I, раздела 13 Части II и приложения 15 к настоящему стандарту. Любые изменения, которые могут оказать влияние на производство и контроль продукции или статус «аттестован» помещений, оборудования, систем, аналитических методов или процессов, следует оценивать в плане риска для качества продукции и влияния на воспроизводимость технологического процесса. Следует обосновывать любые изменения путем ясного применения анализа рисков с полным документальным оформлением. После внесения изменений следует их оценить и показать, что они не привели к непредусмотренному или отрицательному влиянию на качество продукции.

3.5 Порядок контроля должен быть разработан не только для контроля процесса, но и для подтверждения постоянного качества выпускаемой продукции. В стратегию контроля должны быть вклю-

чены внутрипроизводственный контроль, контроль свойств материалов и параметров процесса, которые подлежат текущему контролю и должны быть основаны на понимании производства и процесса. Стратегия контроля может претерпевать изменения в течение жизненного цикла продукции и требовать применения анализа рисков и получения новой продукции. В стратегию контроля также должен входить план отбора проб и критерии приемки и отклонения.

3.6 Персонал должен пройти специальное обучение по контролю выпуска в реальном времени, его принципам и методам. Основной персонал должен обладать опытом, знать и понимать продукт и процесс. Для успешного контроля выпуска в реальном времени нужна совместная работа представителей разных специальностей, обладающих знаниями в специальных областях, включая инженерные системы, аналитические методы, хемометрическое моделирование и статистику.

3.7 Важными частями контроля выпуска в реальном времени являются аттестация (испытания) и, особенно, современные аналитические методы. Особое внимание следует обращать на аттестацию (испытания), контроль и регулирование «на линии», аналитические методы контроля «на линии», когда пробоотборник установлен в технологическом оборудовании.

3.8 Следует тщательно анализировать любые отклонения или сбои в процессе и принимать меры по корректировке отрицательных изменений.

3.9 Важную роль играет постоянный сбор и анализ данных в течение жизненного цикла продукта, который входит в фармацевтическую систему качества. Современная техника позволяет обнаруживать тенденции изменения параметров, отрицательно влияющих на процесс. Производители должны оценивать данные с научной точки зрения, консультируясь, при необходимости, с надзорными органами, чтобы определить, как анализ тенденций позволяет установить возможность повышения качества и/или поддержания его на требуемом уровне.

3.10 После утверждения порядка контроля выпуска в реальном времени его следует использовать при текущем выпуске продукции. Если результаты контроля отрицательные или наблюдается тенденция к нарушению требований, то данный подход не может быть заменен на контроль серии готовой продукции. Любая ошибка должна быть тщательно расследована, а принятие решения о выпуске серии быть основано на результатах данного расследования и соответствовать регистрационному досье и требованиям GMP. Тенденции следует отслеживать соответствующим образом.

3.11 Свойства (например, однородность содержания) не контролируются непосредственно при утвержденном порядке контроля выпуска в реальном времени, и должны по-прежнему указываться в Паспорте анализа серии. Следует указать утвержденный метод контроля готовой продукции и заключение «Соответствует, если проверено» с примечанием внизу: «Проверено с применением утвержденного метода контроля выпуска в реальном времени».

4 Выпуск по параметрам и стерилизация

4.1 Данный раздел устанавливает требования к выпуску по параметрам, который определяется как выпуск серии продукции, прошедшей финишную стерилизацию, на основе рассмотрения результатов контроля критических параметров процесса, а не по данным контроля стерильности готовой продукции.

4.2 Возможности обнаружения загрязнений при контроле готовой продукции на стерильность ограничены ввиду того, что контролю подлежит лишь малая доля от всей серии и на питательной среде могут прорасти лишь некоторые, а не все микроорганизмы. В связи с этим контроль готовой продукции на стерильность может выявить лишь грубый недостаток в обеспечении стерильности (например, недостаток, который привел к загрязнению большого числа единиц продукции и/или загрязнению специфическими микроорганизмами, рост которых поддерживается заданной питательной средой). В противоположность этому данные, полученные путем внутрипроизводственного контроля (например, контроль бионагрузки перед стерилизацией или контроль окружающей среды) и путем контроля параметров процесса стерилизации, которые могут предоставить более точную информацию для обеспечения стерильности продукции.

4.3 Выпуск по параметрам может применяться только для продукции, стерилизуемой в окончательной упаковке влажным теплом, сухим теплом или ионизирующим излучением (дозиметрический выпуск) в соответствии с установленными требованиями.

4.4 Для применения этого метода производитель должен располагать предшествующими данными о соответствии требованиям GMP и четкой программой обеспечения стерильности для подтверждения того, что процесс постоянно находится под контролем и есть понимание процесса.

4.5 Программа обеспечения стерильности должна быть оформлена документально и включать в себя, как минимум, контролируемые критические параметры процесса, описание процесса стерилизации и ее аттестацию, аттестацию целостности контейнера (первичного упаковочного материала), методов контроля биозагрязнений и окружающей среды, принципа разделения продукции, проектные решения по оборудованию, обслуживающих систем и помещений и программу аттестации, инструкции по техническому обслуживанию, порядок калибровки, инструкцию по внесению изменений, программу обучения персонала и данные по анализу рисков.

4.6 Анализ рисков является важным требованием для выпуска по параметрам и должен быть направлен на устранение факторов, которые повышают риск нестерильности любой единицы продукции в каждой серии. Если предполагается выпуск по параметрам новой продукции или для нового процесса, то оценка риска должна быть выполнена на стадии разработки процесса, включая оценку данных о существующей продукции, если это применимо. Если учитываются существующая продукция или процесс, то анализ рисков должен включать оценку предшествующих данных.

4.7 Персонал, участвующих в выпуске по параметрам, должен иметь опыт работы в следующих областях: микробиология, обеспечение стерильности, технические системы, производство и стерилизация. Следует документально оформлять сведения о квалификации, опыте, компетентности и прохождении обучения всех лиц, участвующих в выпуске по параметрам.

4.8 Любые предлагаемые изменения, которые могут оказать влияние на обеспечение стерильности, должны регистрироваться в системе внесения изменений и рассматриваться лицами, имеющими подготовку и опыт в области обеспечения стерильности.

4.9 Для обеспечения выпуска по параметрам следует разработать программу контроля бионагрузки продукции и компонентов до стерилизации. Контроль бионагрузки следует выполнять для каждой серии. Точки отбора проб в наполненных единицах до стерилизации отражать условия наихудшего случая и быть представительными для всей серии. Следует идентифицировать любые организмы, обнаруженные при контроле бионагрузки, с целью подтверждения того, что они не являются спорообразующими и могут быть более устойчивыми к процессу стерилизации.

4.10 Бионагрузка на продукции должна быть сведена к минимуму при проектировании производственной среды и процесса за счет:

- правильных проектных решений оборудования и помещений, которые должны обеспечить эффективную очистку и дезинфекцию;
- подробных и эффективных методов очистки и дезинфекции;
- использования фильтров, удерживающих микроорганизмы, где это возможно;
- инструкций и методик, направленных на обеспечение гигиены персонала и требуемой одежды;
- установления пределов на микробные загрязнения исходных материалов, промежуточной продукции и вспомогательных сред (например, газов).

4.11. Для продуктов на водной основе и других нестабильных в микробиологическом отношении продуктов следует определить интервал времени между растворением исходных материалов, фильтрацией жидкого продукта и стерилизацией с целью сведения к минимуму развития бионагрузки и уровня эндотоксинов (если требуется).

Процесс стерилизации

4.12 Аттестация (испытания) играют критическую роль в подтверждении того, что оборудование для стерилизации может постоянно обеспечивать параметры цикла стерилизации и устройства мониторинга обеспечивают контроль процесса стерилизации.

4.13 Следует периодически проводить повторную аттестацию в соответствии с приложениями 1 и 15 к настоящему стандарту.

4.14 Измерение критических параметров в ходе процесса стерилизации является критическим требованием для выпуска по параметрам. Следует задать требования к контрольно-измерительным приборам для процесса стерилизации. Калибровка приборов должна быть прослеживаема до соответствующих стандартов.

4.15 Следует определить критические параметры процесса и периодически их оценивать. Следует определить пределы изменения параметров на основе требований к процессу, характеристикам процесса, допустимых значений при калибровке и степени критичности параметра.

4.16 При текущем контроле стерилизатора должно быть показано, что для каждого цикла выполняются условия, которые нужны для специфического процесса и которые были установлены при аттестации процесса. В течение цикла стерилизации следует контролировать критические параметры

4.17 Документация (протокол) стерилизации должна включать все критические параметры процесса. Эту документацию следует проверять на соответствие спецификации по крайней мере по двум независимым каналам (двумя лицами или аттестованной компьютерной системой и одним лицом).

4.18 После того, как надзорным органом выдано разрешение на выпуск по параметрам, решение о выпуске или отклонении серии следует принимать в соответствии с утвержденными спецификациями и на основе рассмотрения данных контроля критических параметров процесса. Результаты текущего контроля стерилизатора, изменений, отклонений, планового и непланового технического обслуживания следует оформлять документально, оценивать и утверждать до выпуска продукции в реализацию. Несоответствие спецификации при выпуске по параметрам не может быть компенсировано успешным результатом контроля стерильности готовой продукции.

5 Термины

Стратегия контроля (Control Strategy): Плановый комплекс мер по контролю, построенный исходя из понимания продукта и процесса в текущее время, обеспечивающий выполнение требований к процессу и качеству продукции. Эти меры могут включать контроль параметров и свойств, относящихся к субстанциям лекарственных средств, материалов и компонентов лекарственных средств, условий работы помещений и оборудования, внутрипроизводственный контроль, спецификации на готовую продукцию и связанные с ними методы и периодичность контроля.

[ICH Q10]

Критический параметр процесса (critical process parameter): Параметр процесса, изменение которого влияет на критическое свойство для качества и который в связи с этим следует контролировать или регулировать для обеспечения выпуска продукции заданного качества.

[ICH Q8 (R2)]

Критическое свойство для качества (critical quality attribute): Физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство или характеристика, которая должна находиться в заданных пределах (диапазоне значений) или распределения с целью обеспечения требуемого качества продукции.

[ICH Q8 (R2)]

Выпуск по параметрам (parametric release): Одна из форм контроля выпуска в реальном времени. Выпуск по параметрам продукции, подлежащей финишной стерилизации, основан на рассмотрении данных о контроле процесса (например, температуры, давления времени финишной стерилизации), а не на контроле образцов для оценки критического свойства (Это совместно с выполнением специальных требований GMP к выпуску по параметрам обеспечивает требуемое качество продукции).

[ICH Q8 Q&A]

Контроль выпуска в реальном времени (real time release testing): Возможность оценивать и гарантировать качество промежуточной и/или готовой продукции на основе данных о процессе, что обычно включает в себя сочетание данных контроля свойств материала и процесса.

[ICH Q8]

Состояние контроля (State of Control): Условия, при которых комплекс мер по контролю последовательно обеспечивает выполнение процесса и требований к качеству.

[ICH Q10]