

[1]



SÚKL
Státní ústav pro kontrolu léčiv

 P. Sklánský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv


[2]


Transfer farmaceutické technologie

 P. Sklánský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

[3]

Vymezení pojmu

 **Za transfer farmaceutické technologie lze považovat plánovaný a dokumentovaný přenos znalostí/procesů/zařízení získaných a používaných v průběhu farmaceutického vývoje nebo rutinních činností z odesílajícího místa (sending unit) do místa příjmu (receiving unit) s cílem prokázat schopnost místa příjmu řídit kritické kroky procesů a zařízení tak, aby byly splněny všechny specifikace produktu, který je předmětem registračního řízení.**

 P. Sklánský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Vymezení pojmu

- ☞ Transferu FT není věnován samostatný pokyn ze strany regulačních autorit EU
- ☞ Nejblíže je Doplněk 15 k EU SVP, který popisuje principy kvalifikací a validací, hlavních nástrojů transferu
- ☞ Transfery zmiňuje dokument ICH Q 10 Pharmaceutical Quality System (znalosti získané z transferů tvoří jeden ze zdrojů řízení jakosti produktů)



P. Skřárný, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Vymezení pojmu

- ☞ Transfery jsou realizovány ve třech úrovních:
Pro léčivou látku, pro lékovou formu a pro analytickou metodu
- Tento příspěvek se zabývá transferem lékové formy.*



P. Skřárný, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Důvody pro transfer FT

- ☞ Rozšíření výrobní kapacity v rámci korporace
- ☞ Fúze výrobců I.p.
- ☞ Přejechod produktu z fáze pilot-scale do fáze production-scale
- ☞ Záměr držitele rozhodnutí o registraci změnit výrobní řetězec I.p.



P. Skřárný, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Jištění jakosti

- ☞ Každý transfer současně testuje účinnost systémů jištění jakosti, jak odesílajícího místa, tak přijímajícího místa
- ☞ Otázka připravenosti přijímajícího místa z hlediska SVP
- ☞ Změny dokumentace
- ☞ Nově přijímaní pracovníci
- ☞ Posouzení rizik, systém kontrolních bodů



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Obecně

- ☞ Úspěšnost transferu závisí na efektivní komunikaci členů týmu odpovědného za transfer
- ☞ Členové týmu mají mít předem určené odpovědnosti
- ☞ Plán transferu má zohlednit stupeň vývoje produktu/znalostí o produktu



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Obecně

- ☞ Pokud ještě není ukončena určitá vývojová fáze v životním cyklu produktu, neměl by se transfer provádět
- ☞ Transfery některých farmaceutických produktů vyžadují přijetí dalších specifických kritérií (např. vakcíny, krevní deriváty, sterilní léčivé látky)
- ☞ Odesílajícím místem a přijímajícím místem má být společně vypracován kontrolní list transferu



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Statistický přístup

- Data získávaná v prijímacím mieste majú byť posudzovaná vhodne zvolenou statistickou metódou
- Určenie zdrojů variability dat v prijímacím mieste
- Predstavujú data z odesiľajúceho miesta a data získaná v prijímacím mieste výbery z téhož základného souboru ?



P. Skránský, F. Chuchma
Seminar SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Statistický přístup

- Testování způsobilosti výrobního procesu
- USL, LSL
- Statistická veličina $CPK > 0$: střední hodnota sledovaného parametru leží v mezích daných horním a spodním limitem sledovaného parametru specifikace produktu



P. Skránský, F. Chuchma
Seminar SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Plán transferu

- Základní dokument závazný pro odesiľající místo a prijímací místo
- Jednoznačně definované odpovědnosti členů týmu, které jsou jim srozumitelné
- Každý typ technologie vyžaduje při plánování transferu samostatný přístup (např. autoklávy x adjustační linka)



P. Skránský, F. Chuchma
Seminar SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Plán transferu

- ☞ Plán musí počítat s možnými odchylkami a změnami v průběhu transferu
- ☞ Plán řeší rovněž způsob záznamu dat (formuláře) – způsob/rozsah záznamu souvisí se stupněm vývoje produktu (transfer rutinně vyráběného produktu z jednoho výrobního místa do druhého x transfer nového produktu z místa jeho vývoje do místa výroby)



Plán transferu

- ☞ Určení kritických bodů transferu
- ☞ Stanovení kritérií přijatelnosti
- ☞ Stanovení průběžných kontrol průběhu transferu
- ☞ Úloha QA
- ☞ Vypracování závěrečné zprávy
- ☞ Žádost o povolení výrobní činnosti



Faktory ovlivňující transfer

- ☞ Náklady
- ☞ Kapacitní možnosti
- ☞ Technické dispozice
- ☞ Kvalifikace pracovníků
- ☞ Časové hledisko
- ☞ Požadavky regulační autority
- ☞ Požadavky dalších autorit (bezpečnost práce, ochrana životního prostředí)



Transfer nového produktu

- Plán transferu vychází z dokumentace vývoje produktu, která má zejména obsahovat:

Výsledky a zdůvodnění formulace produktu

Kritické výrobní parametry produktu

Přehled pilotních a klinických šarží

Kritické parametry kvality produktu

Zdůvodnění specifikací produktu



Transfer rutinně vyráběného produktu

- Plán transferu má obsahovat zejména:

Kritické výrobní parametry produktu

Zprávu o dosavadním vývoji produktu

Zdůvodnění použitého výrobního postupu

Dokumentaci ročního hodnocení produktu

(trendy, změny, odchylky, přepracování)



Transfer rutinně vyráběného produktu

*Přehled všech vyrobených šarží
(identifikace, velikost, účel, výsledky)*

Kritické parametry kvality produktu

Zdůvodnění specifikací produktu



Analytika

- ☞ Transfer analytiky je třeba řešit přednostně, vzhledem k tomu, že analytika vytváří data, na základě kterých je posuzována úspěšnost transferu
- ☞ Tato data jsou porovnávána s předem zvolenými kritérii (limitami) stanovenými v plánu transferu
- ☞ Správná detekce a kvantifikace limitů je možná na základě validovaných metod a příslušně vyškolených pracovníků



Údaje o stabilitě produktu

- ☞ Riziko ovlivnění stability transferem je uváděno u následujících lékových forem:

Tablety s řízeným uvolňováním

Sterilní lyofilizáty

Inhalační přípravky

Transdermální systémy

Liposomální systémy



Referenční šarže

- ☞ Šarže, ke kterým se vztahují vlastnosti šarží vyrobených v přijímajícím místě
- ☞ Jde o šarže pocházející z místa vývoje produktu
(nový produkt)
- ☞ Jde o šarže z vysílajícího místa výroby
(rutinně vyráběný produkt)



Vstupní suroviny – léčivá látka

- ☞ Tým posuzuje, zda existující údaje o léčivé látce (LL) jsou dostačující
- ☞ Výrobce (včetně smluvních)
- ☞ Flow chart syntézy (identifikace kritických kroků, kontrolních bodů)
- ☞ Morfologie (polymorfismus)
- ☞ Rozpustnost (profil)
- ☞ Rozdělovací koeficient



Vstupní suroviny – léčivá látka

- ☞ Velikost částic a jejich distribuce
- ☞ Fyzikální vlastnosti bulku LL
- ☞ Obsah vody, hygroskopie
- ☞ Mikrobiologické zatížení
- ☞ Specifikace, doba použitelnosti, retestace
- ☞ Stabilita
- ☞ Nečistoty, degradanty, residua rozp.



Vstupní suroviny – pomocné látky

- ☞ Tým posuzuje, zda jsou definovány všechny vlastnosti pomocné látky (PL), které mohou mít vliv na produkt a jeho výrobní postup
- ☞ Zvláštní pozornost má být věnována nelékopisným PL a nově použitým PL
- ☞ CMC informace (chemistry, manufacturing, control) pro tyto PL jako pro LL



Vstupní suroviny – pomocné látky

- ☞ PL pro výrobu parenterálních l.p – požadavky specifické pro lékovou formu
- ☞ pH, iontová síla, hustota
- ☞ Viskozita, osmotické vlastnosti
- ☞ Mikrobiologická zátěž

Školení pracovníků

- ☞ Dovednosti pracovníků nelze transferovat
- ☞ Úspěšný transfer předpokládá, že vznikne dostatečný prostor pro nácvik praktických dovedností operátorů
- ☞ Ověřování účinnosti školení, záznamy
- ☞ Nácvik činností v mezních situacích, např. výpad el. energie

Dokumentace

- ☞ Soubor řízených dokumentů
- ☞ Návrhy dokumentace (odesílající místo)
- ☞ Formuláře pro záznamy
- ☞ Výsledky validací a schvalování finálních verzí dokumentů
- ☞ Záznamy odchylek
- ☞ Uchování záznamů

Výrobní prostory

- ☞ Koncept prostor odpovídající požadavkům SVP pro danou lékovou formu
- ☞ Zonální členění (třídy čistoty) a sektorové členění (např. prostorové oddělení produktů před sterilizací a po sterilizaci)
- ☞ Vyhodnocení rizika kontaminace kritických médií: čištěná voda, WFI, čistá pára, tlakový vzduch, technické plyny, dezinfekční prostředky vnášené do čistých prostor



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Výrobní prostory

- ☞ Vytvoření programu kontroly mikrobiální kontaminace založeném na varovných a akčních limitech
- ☞ Vytvoření vhodných vzorkovacích plánů (a jejich případná úprava na základě výsledků monitoringu)
- ☞ Účast klíčových pracovníků: QA,P,QC,QP



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Výrobní zařízení

- ☞ Kvalifikace návrhu
- ☞ Účast dodavatelů ve validacích výrobních zařízeních
- ☞ Metrologie
- ☞ Instalační a operační kvalifikace
- ☞ Procesní kvalifikace



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Výrobní zařízení

- ☞ Validace sterilizačního cyklu
- ☞ Validace sterilní filtrace
- ☞ Simulace aseptického plnění
- ☞ Čistící postupy (nově zpracovávaná LL ?)
- ☞ Systém odběru vzorků pro IPC



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Validace počítačových systémů

- ☞ Dostatečná kompetentnost pracovníků odpovědných za vybudování systému
- ☞ Kvalifikace operátorů a pracovníků QC
- ☞ Účast dodavatelů v koncepci projektu
- ☞ Funkční a uživatelské specifikace
- ☞ Analýza rizik, kritická data
- ☞ Chybová hlášení



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Validace počítačových systémů

- ☞ CS souvisí s SVP zejména v oblastech:
 - Záznamy o šaržích
 - VZT pro aseptické činnosti
 - Sterilizační a lyofilizační cykly
 - Řízení syntézních kroků
 - Identifikace potíštěných materiálů
 - Identifikace a blokování meziproductů



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Validace počítačových systémů

- Vývoj nového CS je prováděn v souladu s životním cyklem a projektem
- Význam retrospektivní validace CS provozovaného odesílajícím místem
- Změnová řízení
- Prospektivní validace v přijímajícím místě
- Přístupová práva



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Výrobní proces

- U nových produktů je zásadní znalost historie vývoje – jak byly určeny procesní parametry?
- Je navržen výrobní postup, zařízení
- Pro zvolenou velikost šarže se ověřují předběžně stanovené specifikace
- Statistické měření variability
- Ustálený, robustní výrobní proces



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Výrobní proces

- U rutinně vyráběných I.p. přijímá nové výrobní místo postupy schválené v odesílajícím místě
- Nutný přehled validací provedených v odesílajícím místě a roční hodnocení produktu před tím, než jsou zahájeny validace v novém místě
- Každá léková forma má specifické kritické procesní parametry



P. Skránský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Výrobní proces

- ☞ Tyto parametry musí být hodnoceny statisticky (reprodukovatelnost procesu)
- ☞ Využívání PAT (process analytical technology)
- ☞ Účast pracovníků odesílajícího místa na validacích prováděných v novém místě
- ☞ Validace systémů řízených počítačem



Kontrola kvality

- ☞ Validované analytické metody
- ☞ Ověření systému příjmu, evidence a zkoušení vzorků
- ☞ Podíl pracovníků QC na realizaci vzorkovacích plánů
- ☞ Systém autorizace výsledků
- ☞ Komunikace QC s pracovníky výroby



Kontrola kvality

- ☞ Vícesměnný provoz
- ☞ Účast externí laboratoře
- ☞ Praktické dovednosti, např. pro provádění testu sterility
- ☞ Osoba odpovědná za mikrobiologický a částicový monitoring
- ☞ Validací činnosti ve výrobě sterilních I.p.



Ochrana pracovníků a ŽP

- Úkol odesílajícího místa poskytnout přijímajícímu místu všechna data získaná analýzou rizik
- Minimalizace zdravotních rizik pro pracovníky (zvláštní požadavky na vstup do výrobních prostor)
- Minimalizace rizika znečištění ŽP (dekontaminace, degradace, odpady, recyklace)



P. Sklánský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Ochrana pracovníků a ŽP

- Zavedení validovaných analytických technik v přijímajícím místě
- Zavedení účinných vzorkovacích plánů
- Zvláštní pozornost má být věnována přerušení výroby (zarážky) – při ukončení a znovuzahájení výroby vzrůstá množství odpadů
- Řešení nežádoucích událostí



P. Sklánský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv

Použitá literatura

- ISPE: Technology Transfer, 2003
- EMEA/CHMP/ICH/214732/2007
Pharmaceutical Quality System (Step 4)



P. Sklánský, F. Chuchma
Seminář SÚKL pro výrobce a distributory I.p.
© 2009 Státní ústav pro kontrolu léčiv
