

VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - DOPLNĚK 17

PARAMETRICKÉ PROPOUŠTĚNÍ

VYDÁNÍ PROSINEC 2003

Platnost od 1.1.2004

Úvod

Tento doplněk k Pokynům pro správnou výrobní praxi je třeba používat společně s pokynem SÚKL REG-62 Parametrické propouštění, Věstník SÚKL č.2/2002 (REG-62 je zpracován na základě Note for Guidance on Parametric Release CPMP/QWP/3015/99).

1. Zásady

- 1.1 Definice parametrického propouštění používaná v tomto pokynu vychází z definice navržené Evropskou organizací pro kvalitu: „Systém propouštění, který zabezpečuje, že produkt má zamýšlenou jakost na základě informací shromážděných v průběhu výrobního procesu a na základě souladu s konkrétními požadavky SVP vztahujícími se na parametrické propouštění.“
- 1.2 Parametrické propouštění by mělo splňovat základní požadavky SVP, požadavky příslušných doplňků a následující pokyny.

2. Parametrické propouštění

- 2.1 Je uznáváno, že komplexní soubor průběžných výrobních kontrol může lépe zabezpečit, že konečný přípravek vyhoví specifikaci, než zkoušení konečného přípravku.
- 2.2 Parametrické propouštění může být schváleno pro určité konkrétní parametry jako alternativa k rutinnímu zkoušení konečných přípravků. Parametrické propouštění by mělo být schváleno, zamítnuto či jeho schválení zrušeno společně osobami odpovědnými za hodnocení přípravku a inspektory SVP.

3. Parametrické propouštění sterilních přípravků

- 3.1 Tento oddíl se zabývá pouze tou částí parametrického propouštění, které se týká rutinního propouštění konečných přípravků bez provádění zkoušky sterility. Vynechání zkoušky sterility je platné pouze na základě úspěšného průkazu, že bylo dosaženo předem stanovených validovaných podmínek sterilizace.
- 3.2 Zkouška sterility umožňuje zjistit pouze závažnou závadu systému zabezpečení sterility vzhledem ke statistickému omezení této metody.
- 3.3 Parametrické propouštění může být schváleno, pokud údaje prokazující správný průběh výroby šarže poskytnou samy dostatečnou záruku, že proběhl postup navržený a validovaný za účelem zajištění sterility přípravku.
- 3.4 V současné době lze schválit parametrické propouštění pouze pro přípravky sterilizované v jejich konečných primárních obalech.
- 3.5 Pro parametrické propouštění mohou být uvažovány metody sterilizace podle požadavků Evropského lékopisu, resp. Českého lékopisu využívající páry, suchého tepla a ionizujícího záření.
- 3.6 Je nepravděpodobné, že by zcela nový přípravek byl považován za vhodný pro parametrické propouštění, protože období vyhovujících výsledků zkoušek sterility bude součástí kritérií přijatelnosti. Mohou se vyskytnout případy, kdy u nového přípravku z hlediska zabezpečení sterility došlo pouze k malé změně a stávající údaje o zkouškách sterility jiných přípravků mohou být považovány za odpovídající.
- 3.7 Měla by být prováděna analýza rizik systému zabezpečení sterility zaměřená na vyhodnocení, zda může dojít k propuštění nevysterilizovaných přípravků.
- 3.8 Výrobce by měl dlouhodobě osvědčit dobré dodržování SVP.

- 3.9 Při vyhodnocování dodržování SVP by měl být brán v úvahu výskyt nesterilních přípravků a výsledků zkoušek sterility prováděných v minulosti u daného přípravku a u přípravků zpracovávaných při stejném nebo podobném systému zabezpečení sterility.
- 3.10 Kvalifikovaný a zkušený pracovník odpovědný za technické otázky související se zabezpečením sterility a kvalifikovaný mikrobiolog by měli být přítomni v místě výroby a sterilizace.
- 3.11 Návrh přípravku¹ a jeho validace by měly zajistit, že v celém rozsahu podmínek lze zachovat integritu přípravku.
- 3.12 Systém kontroly změn by měl vyžadovat přezkoumávání změn pracovníky zabezpečení sterility.
- 3.13 Měl by existovat systém pro kontrolu mikrobiologické kontaminace přípravku před sterilizací.
- 3.14 Měla by být vyloučena možnost záměny vysterilizovaných přípravků s přípravky nevysterilizovanými. Takovou záruku mohou poskytnout fyzické zábrany nebo validované elektronické systémy.
- 3.15 U záznamů o sterilizaci by se mělo kontrolovat splnění specifikace nejméně dvěma nezávislými systémy. Tyto systémy mohou tvořit dva lidé nebo validovaný počítačový systém a jeden člověk.
- 3.16 Následující doplňující body by měly být potvrzeny před propuštěním každé šarže přípravku:
- U použitého sterilizátoru byly provedeny všechny plánované rutinní kontroly a preventivní údržba.
 - Všechny opravy a úpravy byly schváleny pracovníkem odpovědným za technické otázky související se zabezpečením sterility a mikrobiologem.
 - Veškerá měřidla byla kalibrována.
 - Sterilizátor má platnou validaci pro zpracovávanou náplň přípravku.
- 3.17 Jakmile je zavedeno parametrické propouštění, měla by rozhodnutí o propuštění či zamítnutí šarže vycházet ze schválených specifikací. Nesplnění specifikace parametrického propouštění nemůže být zvráceno vyhovující zkouškou sterility.

4. Definice pojmů

Parametrické propouštění

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.

Systém zabezpečení sterility

Veškerá opatření přijatá za účelem zabezpečení sterility přípravků. U přípravků sterilizovaných v jejich konečných obalech sem obvykle spadají tyto fáze:

- (a) Návrh přípravku¹.
- (b) Znalost a pokud možno kontrola mikrobiologického stavu výchozích materiálů a prostředků používaných v procesu (např. plynů a maziv).
- (c) Kontrola kontaminace výrobního procesu s cílem předejít pronikání mikroorganismů do přípravku a jejich množení. Toho se obvykle dosáhne čištěním a sanitací povrchů přicházejících do styku s přípravkem, prevencí kontaminace ze vzduchu manipulací v čistých prostorách, používáním časových limitů v řízení procesu a případně zařazením postupů filtrace.
- (d) Prevence záměny mezi toky sterilních a nesterilních přípravků.
- (e) Zachování integrity přípravku.
- (f) Postup sterilizace.
- (g) Úplný systém jakosti, který obsahuje systém zabezpečení sterility, např. kontrolu změn, školení, písemné postupy, kontroly při propouštění, plánovanou preventivní údržbu, analýzu režimu selhání (failure mode analysis), prevenci lidských chyb, validaci, kalibrace atd.

¹ Návrhem přípravku se rozumí soubor vlastností přípravku zahrnující zejména složení, stabilitu, použitý systém obal-uzávěr a postup výroby včetně sterilizace.