

CAPITOLUL 6

CONTROLUL CALITĂȚII

Principiu

Controlul calității presupune prelevarea probelor, redactarea specificațiilor, testarea, organizarea, documentarea și procedurile de eliberare care confirmă că testele necesare și relevante sunt efectuate și că materialele nu se eliberează pentru folosire în fabricație și că produsele nu sunt eliberate pentru vânzare sau distribuție până când calitatea acestora nu a fost declarată corespunzătoare. Controlul calității nu se limitează la activitățile de laborator, ci trebuie să participe la toate deciziile care pot interesa calitatea produselor. Independența controlului calității în raport cu producția este un element fundamental pentru buna sa funcționare.

Generalități

6.1 Fiecare posesor al unei autorizații de fabricație trebuie să dețină un departament de controlul calității. Acest departament trebuie să fie independent de celelalte departamente și să fie condus de o persoană cu calificare și experiență corespunzătoare, care are la dispoziția sa unul sau mai multe laboratoare de control. Departamentul de controlul calității trebuie să dispună de resurse suficiente pentru a asigura că cerințele sunt realizate efectiv și corect.

6.2 Principalele atribuții ale șefului controlului calității sunt rezumate în Capitolul 2. Departamentul de controlul calității în ansamblul său are și alte atribuții, cum ar fi stabilirea, validarea și implementarea tuturor procedurilor de control al calității, păstrarea probelor de referință ale materialelor și produselor, etichetarea corectă a recipientelor cu materiale și produse, monitorizarea stabilității produselor, participarea la investigarea reclamațiilor legate de calitatea produselor etc. Toate aceste operații trebuie efectuate în conformitate cu procedurile scrise și, unde este cazul, înregistrate.

6.3 Evaluarea produselor finite trebuie să ia în considerare toți factorii relevanți, incluzând condițiile de fabricație, rezultatele controalelor în proces, verificarea documentelor de fabricație, inclusiv de ambalare, conformitatea cu specificația produsului finit și examinarea ambalajului final.

6.4 Personalul departamentului de control al calității trebuie să aibă acces în zonele de producție pentru prelevarea probelor și efectuarea investigațiilor necesare.

Buna practică de laborator în control al calității

6.5 Localurile și echipamentele laboratoarelor de control trebuie să îndeplinească cerințele generale și specifice ale zonelor de controlul calității descrise în Capitolul 3. Echipamentele din laborator nu trebuie mutate frecvent între zone cu risc mare, pentru a evita contaminarea încrucișată. În mod deosebit, laboratorul de microbiologie trebuie organizat astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare încrucișată.

6.6 Personalul, localurile și echipamentele din laboratoare trebuie să fie adecvate necesităților impuse de natura și varietatea operațiilor de fabricație. Folosirea altor laboratoare decât cele proprii, în conformitate cu principiile detaliate în Capitolul 7 – „*Activități externalizate*”, pot fi acceptate în anumite situații speciale, dar acest lucru trebuie clar declarat în înregistrările controlului calității.

Documentație

6.7 Documentația laboratorului trebuie să urmeze principiile descrise în Capitolul 4. O parte importantă a acestei documentații face referire la controlul calității. Următoarele documente trebuie să fie la dispoziția acestui departament:

- (i) specificații;
- (ii) proceduri care descriu prelevarea probelor, testarea, înregistrările (inclusiv documente de lucru folosite în timpul testărilor și/sau caietele de laborator), modul de înregistrare și verificarea înregistrărilor;
- (iii) proceduri și înregistrări cu privire la calibrarea instrumentelor și întreținerea echipamentelor;
- (iv) procedură pentru investigarea rezultatelor în afara specificațiilor și a rezultatelor în afara tendințelor;
- (v) rapoarte analitice și/ sau certificate de analiză;
- (vi) date cu privire la monitorizarea mediului (aer, apă și alte utilități), atunci când aceasta e necesară;
- (vii) înregistrările validărilor metodelor de testare, dacă este cazul.

6.8 Orice documentație a controlului calității cu privire la o serie trebuie să fie păstrată – conform principiilor din capitolul 4, privind păstrarea documentației seriei.

6.9 Se recomandă păstrarea anumitor date (ca rezultatele testelor analitice, randamente, datele de monitorizare a mediului etc.) în așa fel încât să fie posibil studiul evoluției lor în timp. Orice rezultat în afara tendințelor sau în afara specificației trebuie să fie luat în considerare și investigat.

6.10 În plus față de informația care face parte din înregistrările seriei, trebuie să fie păstrate și alte date originale, cum sunt caietele și/sau înregistrările de laborator, care trebuie să fie ușor disponibile.

Prelevare

6.11 Prelevarea probelor trebuie să se efectueze în conformitate cu proceduri scrise și aprobate care să descrie:

- (i) metoda de prelevare;
- (ii) echipamentul utilizat;
- (iii) cantitatea de probă prelevată;
- (iv) instrucțiunile cu privire la subdivizarea probelor, dacă este necesară;
- (v) tipul și statutul recipientului de prelevare utilizat;
- (vi) identificarea recipientelor din care s-au prelevat probe;
- (vii) oricare precauții speciale care trebuie respectate, mai ales cele cu privire la prelevarea materialelor sterile sau periculoase;
- (viii) condițiile de depozitare;
- (ix) instrucțiuni pentru curățarea și depozitarea echipamentului pentru prelevare.

6.12 Probele de referință trebuie să fie reprezentative pentru seria materialelor sau produselor din care au fost luate. De asemenea, pot fi prelevate alte probe pentru supravegherea celor mai sensibile etape ale unui proces (de exemplu începutul sau sfârșitul procesului de fabricație). Planul de prelevare folosit trebuie să fie justificat corespunzător și bazat pe managementul riscului.

6.13 Recipientele conținând probele prelevate trebuie să fie etichetate menționându-se conținutul, numărul seriei, data prelevării și recipientele din care au fost prelevate acestea. Recipientele cu probe trebuie manipulate astfel încât să se reducă la minimum riscul de amestecare și să protejeze probele împotriva condițiilor nefavorabile de depozitare.

6.14 Îndrumări suplimentare privind probele de referință și contraprobele se găsesc în Anexa 19.

Testare

6.15 Metodele analitice trebuie să fie validate. Un laborator care utilizează o metodă de testare și care nu a efectuat validarea inițială trebuie să verifice dacă metoda de testare este corespunzătoare. Toate operațiile de testare descrise în autorizația de comercializare trebuie să fie efectuate în concordanță cu metodele aprobate.

6.16 Rezultatele obținute trebuie să fie înregistrate. Rezultatele obținute la parametrii relevanți pentru calitate sau la parametrii critici trebuie studiate în evoluție și verificate pentru a asigura că sunt compatibile între ele. Toate calculele trebuie verificate cu atenție.

6.17 Testele efectuate trebuie să fie înregistrate. Aceste trebuie să includă cel puțin următoarele informații:

- a) denumirea materialului sau produsului și, unde este cazul, forma farmaceutică;
- b) numărul seriei și, unde este cazul, numele fabricantului și/sau al furnizorului;
- c) referiri la specificațiile și la procedurile de testare relevante;
- d) rezultatele testelor, incluzând observațiile și calculele, precum și referiri la certificatele de analiză;
- e) datele de efectuare a testării;
- f) identitatea persoanelor care au efectuat testarea/testările;
- g) identitatea persoanelor care au verificat testările și calculele, după caz;
- h) o decizie clară a acceptării sau respingerii (sau orice altă decizie privind statutul produsului), semnătura persoanei responsabile desemnate și data;
- i) referire la echipamentul folosit.

6.18 Toate controalele în proces, inclusiv cele realizate în zona de fabricație de către personalul din fabricație trebuie realizate conform metodelor aprobate de controlul calității, iar rezultatele trebuie să fie înregistrate.

6.19 O atenție deosebită trebuie acordată calității reactivilor de laborator, sticlăriei volumetrică și soluțiilor, standardelor de referință și

mediilor de cultură. Prepararea și controlul acestora trebuie făcută în concordanță cu proceduri scrise. Nivelul de control trebuie să fie proporțional cu utilizarea acestora și cu datele de stabilitate disponibile.

6.20 Standardele de referință trebuie să fie aprobate pentru scopul pentru care sunt folosite. Calificarea și certificarea acestora trebuie clar declarate și documentate. Când există standarde de referință compendiale, provenite dintr-o sursă recunoscută oficial, acestea trebuie folosite ca standarde de referință primare, de preferință, cu excepția cazurilor deplin justificate (utilizarea standardelor secundare este permisă când s-a demonstrat și se documentează trasabilitatea lor la standardele primare). Aceste materiale compendiale trebuie folosite pentru scopul descris în monografia relevantă, cu excepția situației când autoritatea competentă națională decide altfel.

6.21 Reactivii de laborator, soluțiile, standardele de referință și mediile de cultură trebuie să fie inscripționați cu data de preparare, data deschiderii și semnătura persoanei care i-a preparat. Pentru reactivii și mediile de cultură trebuie să fie indicată pe etichetă data de expirare, împreună cu condițiile specifice de păstrare. În plus, pentru soluțiile titrate, trebuie indicat ultimul factor și data stabilirii acestuia.

6.22 Când este necesar, trebuie să se indice pe flacon data primirii oricărei substanțe folosite pentru operațiile de testare (de exemplu, în cazul reactivilor, soluțiilor și standardelor de referință). Trebuie să fie respectate instrucțiunile de utilizare și depozitare. În anumite cazuri, poate fi necesară efectuarea unei identificări și/sau a altor testări, la primirea reactivilor sau înainte de utilizarea acestora.

6.23 Fiecare mediu de cultură trebuie preparat conform cerințelor fabricantului său, cu excepția cazului când se justifică altfel din punct de vedere științific. Activitatea fiecărui mediu de cultură trebuie verificată înainte de utilizare.

6.24 Mediile și tulpinile utilizate în testările microbiologice trebuie decontaminate în conformitate cu o procedură standard de operare și eliminate astfel încât să prevină contaminarea încrucișată și reținerea reziduurilor. Durata de valabilitate pentru utilizare a mediilor destinate testărilor microbiologice trebuie stabilită, documentată și justificată științific.

6.25 Animalele folosite pentru testarea componentelor, materialelor sau produselor trebuie să fie, ținute în carantină înainte de folosire, după caz. Acestea trebuie să fie ținute și supravegheate astfel încât să corespundă utilizării prevăzute. Animalele de laborator trebuie să fie identificate și să facă obiectul unor înregistrări adecvate, care să indice istoricul folosirii acestora.

Programe de monitorizare continuă a stabilității

6.26 După punerea pe piață, stabilitatea produselor medicinale trebuie să se monitorizeze în conformitate cu un program continuu și adecvat care va permite detectarea oricărei probleme de stabilitate în legătură cu formularea în ambalajul comercial (de ex. schimbări privind nivelul impurităților sau profilul de dizolvare).

6.27 Scopul programului de monitorizare continuă a stabilității este de a supraveghea produsul în timpul perioadei de valabilitate și de a determina dacă produsul rămâne, și se poate anticipa că va rămâne, în limitele prevăzute de specificații, în condițiile de păstrare imprimate pe etichetă.

6.28 Acest program se aplică produselor medicinale în ambalajul în care sunt puse pe piață, dar trebuie să se acorde atenție și includerii produselor vrac în acest program. De exemplu, când produsele vrac sunt depozitate o perioadă mai lungă înainte de a fi divizate în ambalajul final și/sau transportate de la unitatea de fabricație la unitatea de divizare/ambalare, impactul asupra stabilității produsului finit ar trebui evaluat și studiat în ambele condiții. În plus trebuie luate în considerare produsele intermediare care sunt depozitate și folosite după o perioadă mai lungă. Studiile de stabilitate pentru produsele reconstituite sunt efectuate în timpul dezvoltării produsului și nu trebuie monitorizate permanent. Atunci când este necesar, stabilitatea produselor reconstituite poate fi monitorizată.

6.29 Programul de monitorizare continuă a stabilității trebuie detaliat printr-un protocol scris urmărind regulile generale menționate în Capitolul 4, iar rezultatele formulate sub formă de raport. Echipamentul utilizat în acest program (camere de stabilitate și altele) trebuie să fie calificate și menținute urmărind regulile generale descrise în Capitolul 3 și Anexa 15.

6.30 Protocolul pentru un program de monitorizare continuă a stabilității trebuie extins până la sfârșitul perioadei de valabilitate a

produsului și trebuie să includă cel puțin următorii parametri (fără a se limita la aceștia):

- numărul loturilor/seriilor pentru fiecare concentrație și pentru diferite mărimi de lot/serie, dacă este cazul;
- principalele metode de testare fizico-chimică, microbiologică și biologică;
- criteriile de acceptabilitate;
- referințele pentru metodele de testare;
- descrierea sistemului/sistemelor de închidere a containerelor;
- frecvența testării (intervalele de testare);
- descrierea condițiilor de depozitare (condiții standardizate ICH pentru testare de lungă durată compatibile cu cele menționate în etichetă);
- alți parametri aplicabili specifici produselor medicinale.

6.31 Protocolul pentru un program de monitorizare continuă a stabilității poate fi diferit față de studiul de stabilitate pe termen lung efectuat inițial, menționat în dosarul de autorizare pentru comercializare, dacă acest lucru este justificat și documentat în protocol (ex. frecvența testării sau actualizarea conform recomandărilor ICH).

6.32 Numărul de serii și frecvența testării trebuie să ofere suficiente date pentru a permite analiza tendințelor. Dacă nu se justifică altfel, cel puțin o serie pe an dintr-un produs fabricat în fiecare concentrație și cu fiecare tip de ambalaj primar, dacă este cazul, trebuie inclusă în programul de monitorizare a stabilității (cu excepția cazului în care produsul nu a fost fabricat în acel an). Pentru produsele la care programul de monitorizare continuă a stabilității necesită testarea pe animale și nu există metode alternative sau tehnici validate, frecvența testării se poate stabili luând în considerare balanța risc beneficiu. Se poate aplica principiul conceperii protocolului în funcție de clasificarea și gruparea produselor, dacă se justifică din punct de vedere științific.

6.33 În anumite situații, în programul de monitorizare trebuie incluse serii suplimentare (ex. după orice schimbări semnificative, deviații în proces sau ambalare). Orice operații de re prelucrare, re procesare sau recuperare trebuie luate în considerare pentru a fi incluse în acest program.

6.31 Rezultatele studiilor de stabilitate trebuie să fie puse la dispoziția personalului cheie și, în mod special, persoanei/persoanelor calificată/calificate. Atunci când studiile de stabilitate sunt realizate în altă unitate

decât cea de fabricație produs vrac sau finit, trebuie să existe acorduri scrise între unități în acest sens. Rezultatele studiilor de monitorizare continuă a stabilității trebuie să fie disponibile la unitatea de fabricație produs vrac sau finit pentru a putea fi verificate de către autoritatea competentă.

6.35 Rezultatele în afara specificației și tendințele atipice trebuie investigate. Orice rezultat în afara specificației confirmat sau tendință negativă importantă, care afectează seriile de produs eliberate pe piață trebuie raportate autorității competente. Posibilul impact asupra seriilor puse pe piață trebuie luat în considerare conform prevederilor Capitolului 8 și după consultarea autorităților competente.

6.36 Un rezumat cu toate datele obținute, inclusiv concluziile interimare ale programului trebuie înscrise și păstrate. Acest rezumat trebuie să fie subiectul unor revizui periodice.

Transferul tehnic al metodelor de testare

6.37 Înainte de a transfera o metodă de testare, locul care o primește trebuie să verifice dacă metoda (metodele) de testare sunt conforme cu cele descrise în autorizația de punere pe piață sau în dosarul tehnic relevant. Trebuie verificată validarea inițială a metodei (metodelor) de testare, pentru a asigura conformitatea cu cerințele ICH în vigoare. Înainte de a începe procesul de transfer tehnic, trebuie să se facă o analiză GAP („gap analysis”), pentru a identifica orice validare suplimentară care trebuie efectuată.

6.38 Transferul metodelor de testare de la un laborator (laborator care transferă) către un altul (laborator care primește) trebuie descris într-un protocol detaliat.

6.39 Protocol de transfer trebuie să includă următorii parametri, dar să nu se limiteze la aceștia:

- i. identificarea testelor care se vor efectua și a metodei (metodelor) de testare relevante care va (vor) fi transferată (transferate);
- ii. identificarea nevoilor de instruire suplimentară;
- iii. identificarea standardelor și a probelor care vor fi testate;
- iv. identificarea oricăror condiții speciale de transport și de păstrare privind produsele care se vor testa;
- v. criteriile de acceptabilitate, care trebuie să se bazeze pe validarea în vigoare a metodologiei și pe respectarea cerințelor ICH.

6.40 Deviațiile de la protocol trebuie să fie investigate înainte de finalizarea procesului de transfer tehnic. Raportul de transfer tehnic trebuie să conțină rezultatele comparative ale procesului și să identifice domeniile care necesită revalidarea metodei de testare, dacă este cazul.

6.41. Când este cazul, pentru transferul unor metode de testare speciale (de ex. spectroscopie în domeniul infraroșu apropiat) trebuie să se aplice prevederi specifice, descrise în alte ghiduri europene.