



PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Kvalifikacija GxP kritične opreme u veleprodajnom lancu

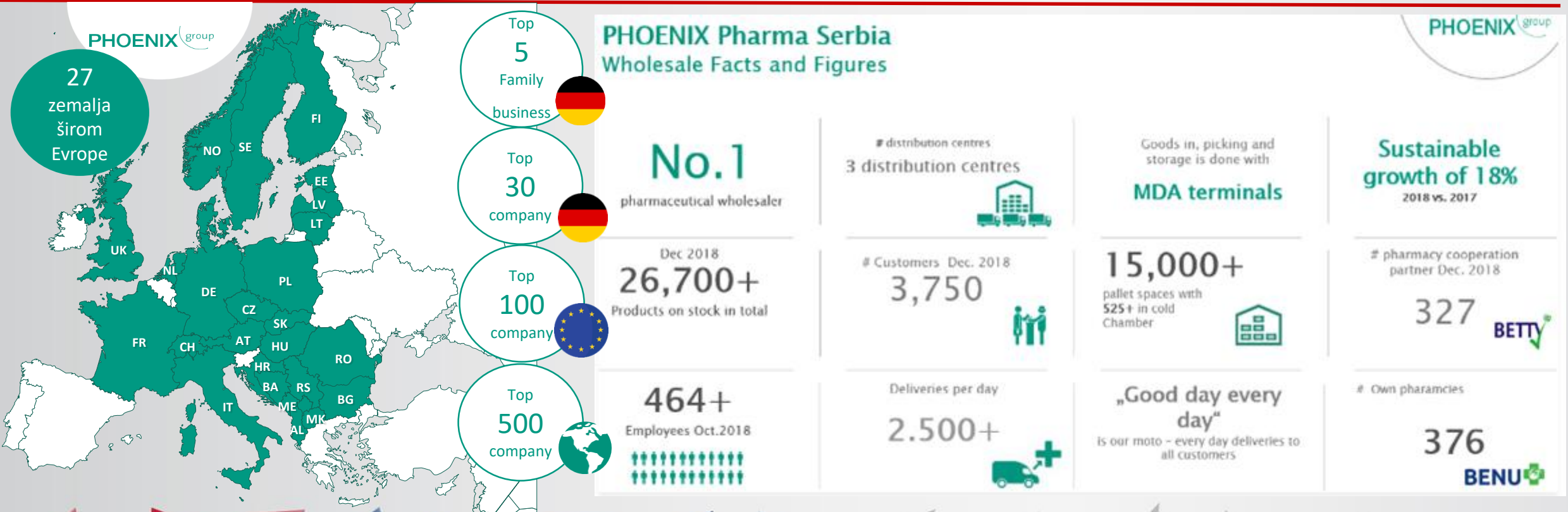
Vesna Tošić, Regionalni rukovodilac za validacije

Beograd, 05.11.2019.



PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

PHOENIX – „We deliver health across Europe”



Beograd, 05.11.2019.



CILJEVI

Pouzdana i kontinuirano snadbevanje farmaceutsim proizvodima u skladu sa zakonskom regulativom u cilju sprečavanja pojave neusaglašenosti koje mogu imati uticaj na kvalitet proizvoda i sledstveno izlaganje opasnosti krajnjeg korisnika (pacijenta).

Menadžment u bilo kom lancu snadbevanja teži da postigne 6 „Pravih“ (The 6 rights):

1. **Pravi** proizvod
2. u **Pravoj** količini
3. i **Pravim** uslovima
4. na **Pravom** mestu
5. u **Pravo** vreme
6. sa **Pravom** cenom

The 6 Rights of Logistics





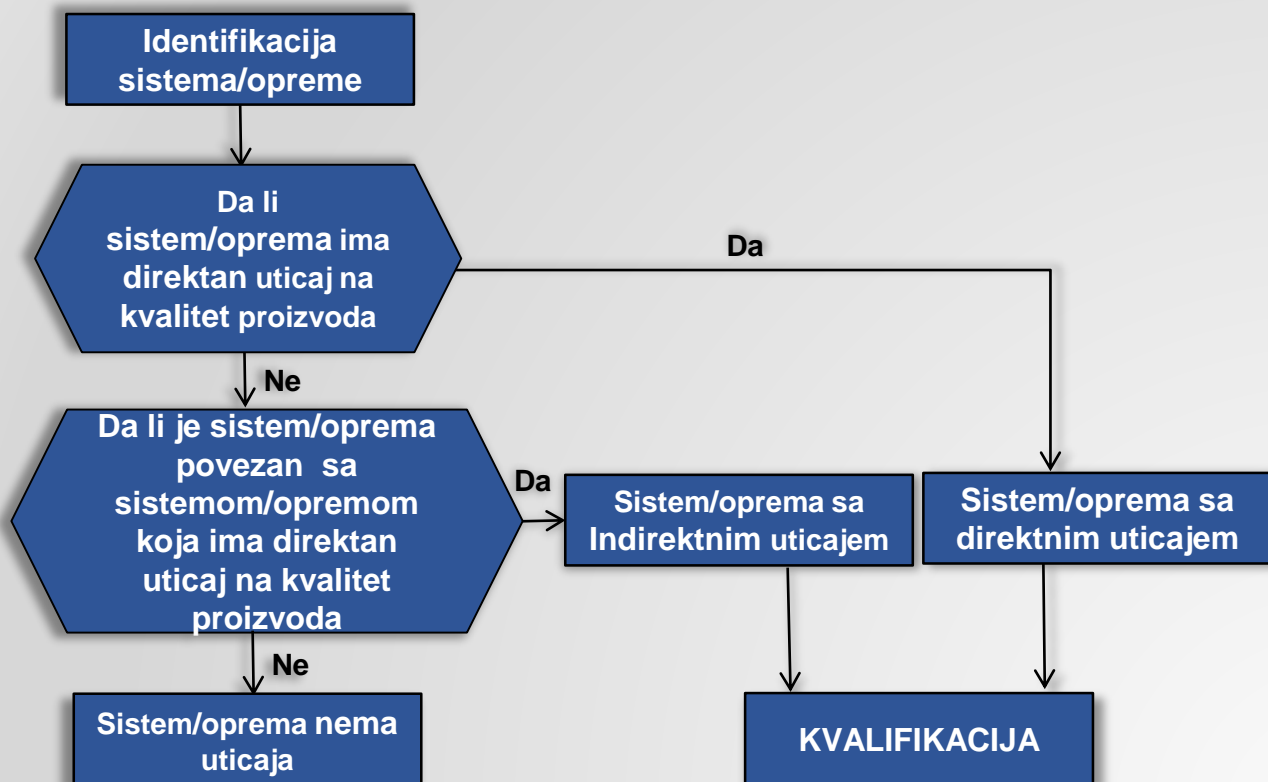
ALAT U POSTIZANJU CILJEVA

- Jedan od važnih alata u postizanju ovih ciljeva je validacija/kvalifikacija sistema, objekata i opreme kao osnovni element u Sistemu osiguranja kvaliteta u farmaceutskoj industriji.
- Proces validacije/kvalifikacije podrazumeva metode merenja procesa i dokumentaciju koja sadrži rezultate merenja kao dokaz da su produkti procesa u skladu sa iskazanim zahtevima.
- „*Veleprodaja identifikuje ključnu opremu za koju je potrebno izvršiti kvalifikaciju kao i validaciju ključnih procesa koju je potrebno izvršiti u cilju pravilne instalacije i rada opreme.*“ GDP- Smernice dobre prakse u distribuciji humanih lekova, Sl. glasnik br. 13/2016





PREDMET KVALIFIKACIJE /GxP KRITIČNA OPREMA



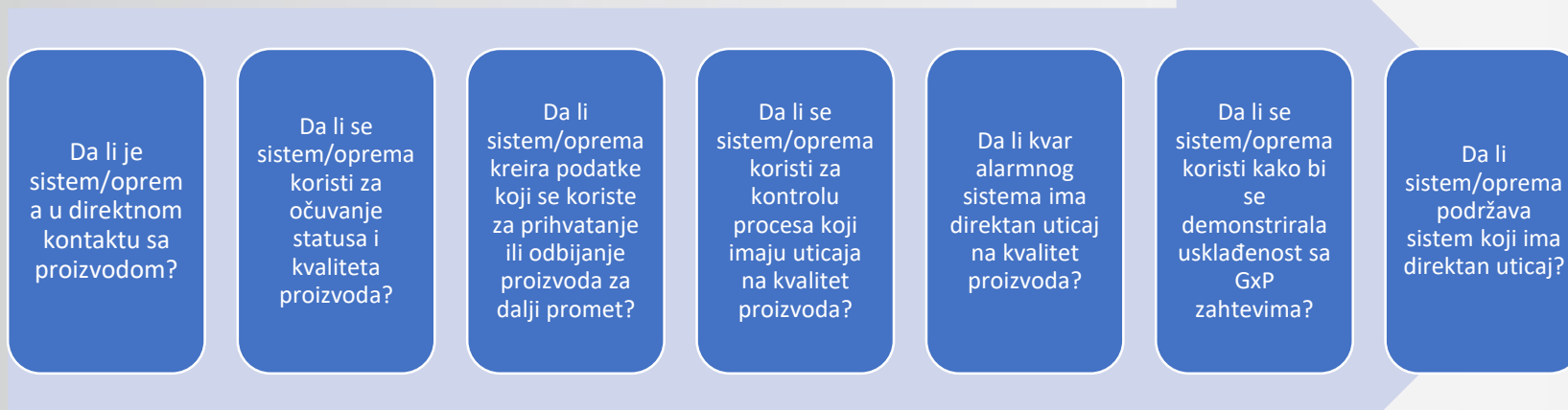
Svi GxP kritični sistemi/oprema podležu procesu kvalifikacije.



ODREĐIVANJE GxP KRITIČNOSTI OPREME U VELEPRODAJI

Primer iz prakse:

Prilikom procenjivanja GxP kritičnosti uzeti su u obzir odgovori sa „ DA ili NE“ na sledeća pitanja:



LISTA GxP KRITIČNE OPREME

Hladne komore

Frižideri, Transportni frižideri

Zamrzivači

HVAC sistem

Dostavna vozila ...



PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

HLADAN LANAC – „ Uvek vruća tema”

- Na globalnom nivou, neprestano raste potražnja za lekovima iz režima HL
- Ovaj rast se može pripisati intenzivnom razvoju bioloških lekova i neprestanom razvoju insulina i vakcina
- Izlaganje ovih lekova temperaturama izvan dozvoljenih specifikacija dovodi do smanjenja ili gubitka farmakološke aktivnosti





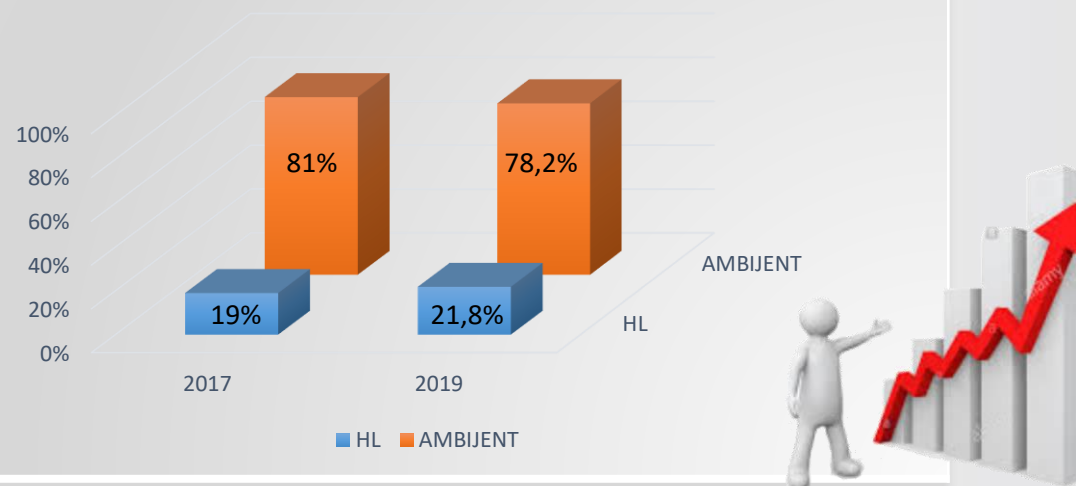
NEKOLIKO ČINJENICA

Rast prodaje HL na globalnom nivou



PHOENIX – 2017 vs 2019

% učešća HL u ukupnom prometu

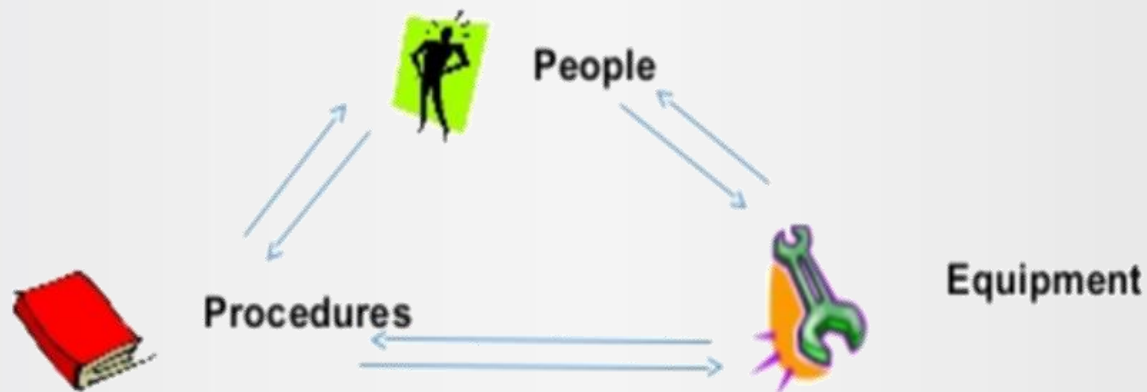




ELEMENTI NEOPHODNI ZA POUZDANU ISPORUKU HL

TRI OSNOVNA ELEMENTA ZA OBEZBEĐENJE PRAVILNOG RUKOVANJA, SKLADIŠTENJA I TRANSPORTA HL :

1. Oprema za skladištenje i transport
2. Adekvatno obučeno osoblje
3. Procedure





1. OPREMA ZA SKLADIŠTENJE I TRANSPORT HL

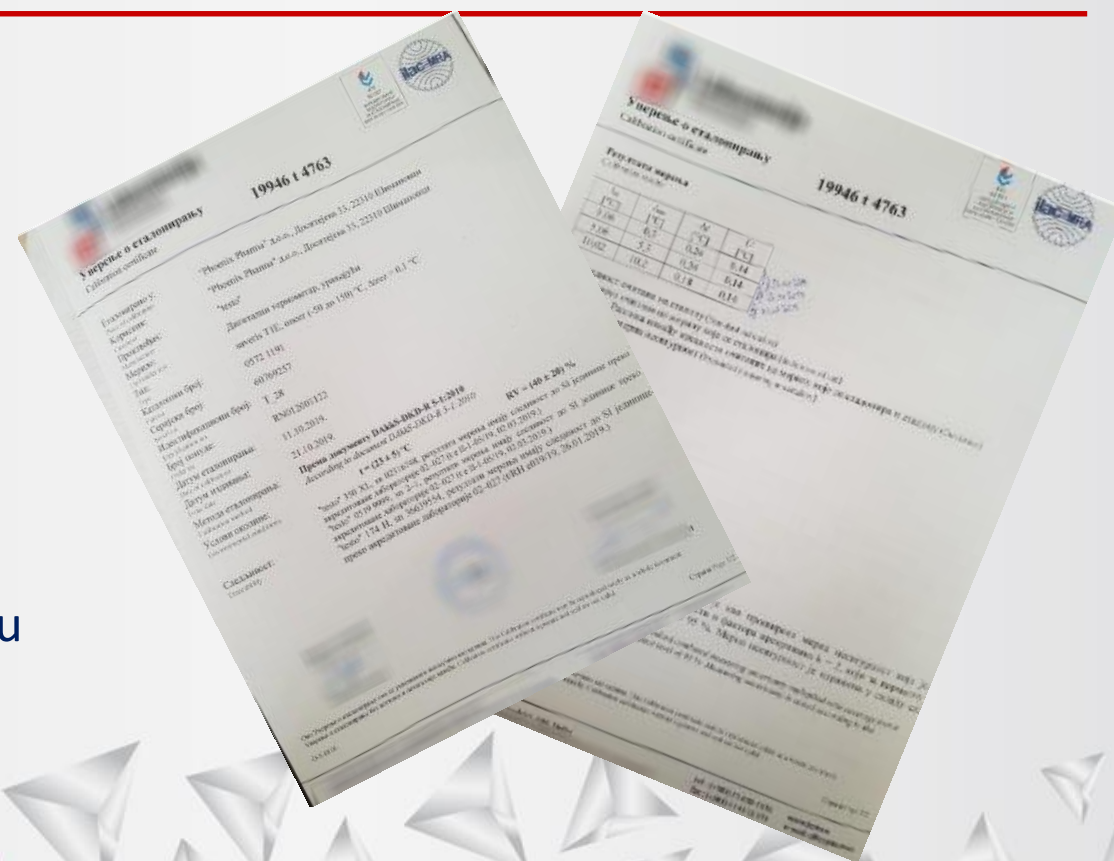
Sva oprema mora biti **kvalifikovana** a merni instrumenti **kalibrisani** :

- Hladna komora
- Zamrzivači
- Frižideri, Transportni frižideri
- Termoizolovane kutije
- Dostavna vozila
- Sistemi za praćenje T uslova skladištenja i transporta (stacionarni sistemi za monitoring u skladištima i transportnim vozilima, data logeri)



Kalibracija

- Provera akreditacije pružaoca usluge etaloniranja
- Period kalibracije merne opreme : 1 godišnje
- Broj kalibracionih tačaka : minimum u 3 tačke
- Preporučena greška senzora :
 $MPE = \pm 0.5^\circ C (T)$; $MPE = \pm 5\% (RH)$
- Provera ispravnosti uverenja
(sadržaj uverenja i rezultata etaloniranja)
- Greška senzora mora biti u dozvoljenom opsegu
- U skladu sa greškom senzora definišu se alarmni limiti u sistemu za monitoring uslova skladištenja





Nabavka nove opreme

URS

Namena opreme; Funkcionalni zahtevi; Nefunkcionalni zahtevi-specifikacija eksternih zahteva, zakonske regulative, GxP smernica, zaštita životne sredine, vreme i način isporuke

Nabavka

U skladu sa procedurom nabavke GxP kritične opreme

Kvalifikacija

Kreiranje protokola kvalifikacije: DQ, IQ, OQ, PQ

Testiranje

Kreiranje izveštaja – zaključak o usaglašenosti rezultata sa zahtevima korisnika i regulatornim zahtevima i odobrenje od QA

Obuka zaposlenih

Zaposleni se obučavaju za pravilno rukovanje opremom

Primena opreme

Kontinuirani monitoring funkcionalnosti opreme, održavanje „validiranog statusa“





Faze kvalifikacije

„Kvalifikacione aktivnosti treba da obuhvate sve faze, počev od početnog razvoja specifikacije zahteva Korisnika (URS), pa sve do prestanka upotrebe opreme, pogona, procesa“ -

EU GMP Annex 15, tačka 3.1

DQ

- **KVALIFIKACIJA DIZAJNA** - Dokumentovano dokazivanje da je predloženi dizajn opreme odgovarajući za predviđenu upotrebu i da je usklađen sa GxP zahtevima i zahtevima korisnika (URS)

IQ

- **INSTALACIONA KVALIFIKACIJA** - Dokumentovano dokazivanje da je instalacija opreme izvedena kao što je specificirano u odgovarajućoj tehničkoj dokumentaciji isporučioaca

OQ

- **OPERACIONA KVALIFIKACIJA** - Verifikacija funkcionalnosti opreme koje su specificirane u URS-u.

PQ

- **KVALIFIKACIJA PERFORMANSI** - Verifikacija funkcionisanja opreme u uslovima koji vladaju tokom normalne upotrebe



Kvalifikacija novoinstalirane hladne komore – primer iz prakse



Lista testova po fazama

DQ

- Dokumentovana usklađenost dizajna opreme sa regulatornim zahtevima i zahtevima korisnika (URS)

IQ

- Verifikacija merne opreme korišćene za izvršenje testova
- Verifikacija dokumentacije, crteža i šema
- Verifikacija načina postavljanja instalacije
- Verifikacija napajanja električnom energijom
- Preventivno održavanje
- Obuka zaposlenih

OQ

- Verifikacija merne opreme korišćene za izvršenje testova
- Verifikacija dokumentacije
- Elektro mehanički testovi
- Test signalizacije
- Verifikacija alarma
- Test uniformnosti raspodele temperature u praznoj komori

PQ

- Verifikacija merne opreme korišćene za izvršenje testova
- Test uniformnosti raspodele temperature u komori (popunjenost - 70%kapaciteta) i test penetracije
- Test oporavka-test otvaranja vrata
- Test“power off“- simulacija kvara komore



Raspored mernih mesta tokom kvalifikacije hladne komore

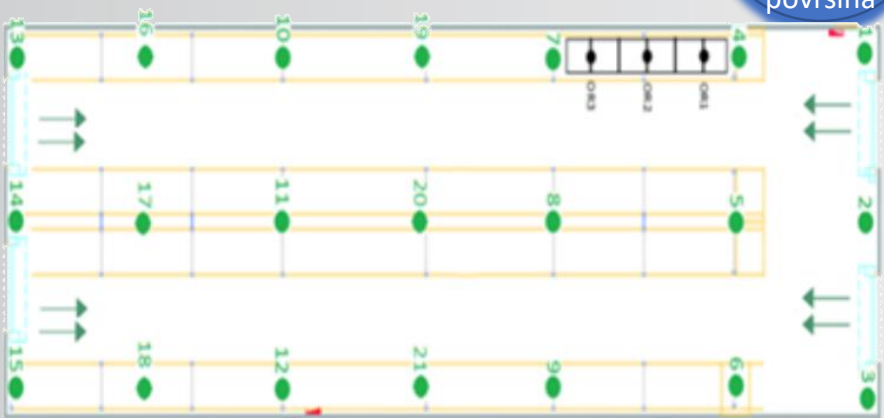
Šema sa rasporedom mernih mesta:

63
merna
mesta

10.7
m
visina

528
paletnih
mesta

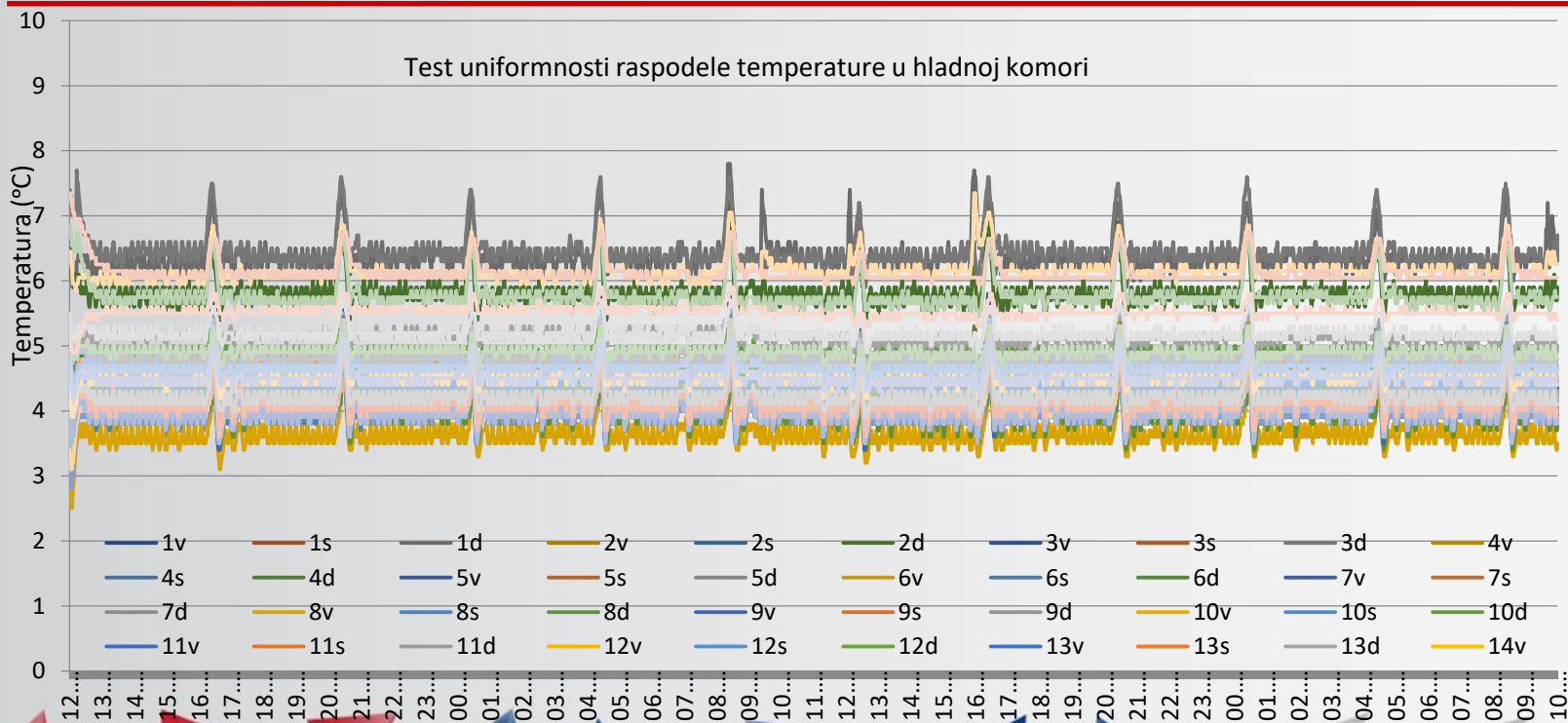
203
m²
površina



R.br	Zahtev ili preporuka za proveru lokacije mernih mesta
1.	Proveren je crtež (šema, skica) osnove prostora i on prema dimenzijama i rasporedu odgovara realnom stanju.
2.	Raspored opreme u prostoru (klimatizacija, regali, ostala oprema) je u skladu sa crtežom (šemom, skicom) prostora.
3.	Kod izbora mernih mesta je vođeno računa da se postigne homogen raspored senzoričke po prostoru (po površini i po visini).
4.	Raspored senzora je takav da dva susedna senzora nisu udaljena više od 5 m jedan od drugog u prostoru komore.
5.	Senzori su postavljeni na takav način da su sve tačke prostora, na kojima može da se nalazi proizvod, pokrivene. U slučaju da se proizvod može naći u struji vazduha iz klimatizacije, na isto to mesto se postavlja i senzor.
6.	Senzori se postavljaju u zoni vrata na takav način da rastojanje između senzora i vrata bude manje od mogućeg rastojanja između proizvoda koji se skladišti i vrata



Rezultati kvalifikacije hladne komore

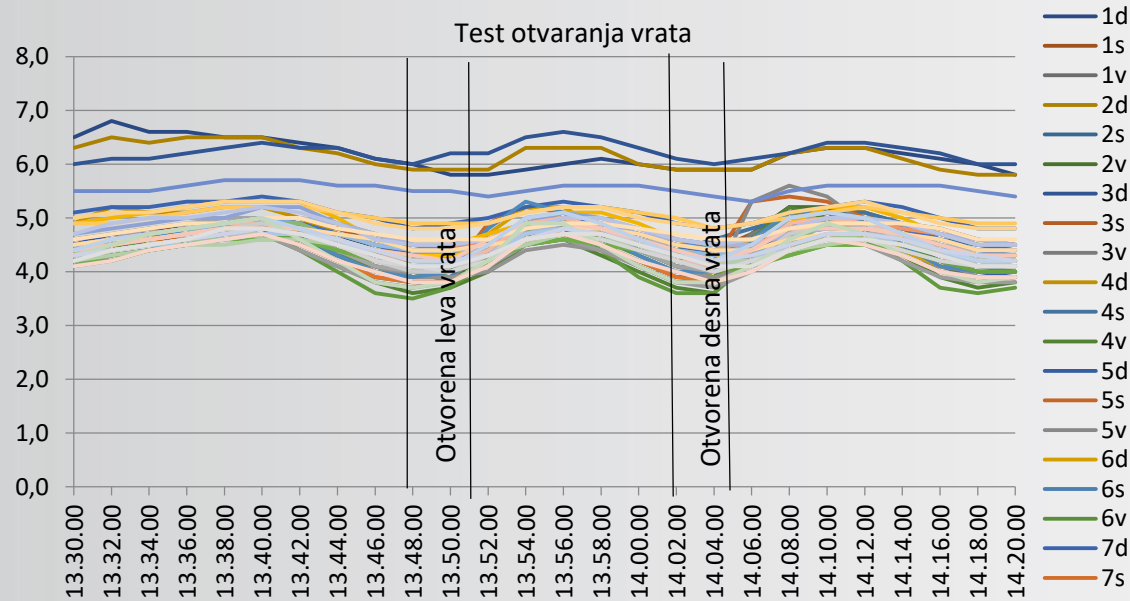


Zaključak : sve izmerene vrednosti u prostoru skladištenja robe su u opsegu 2.5-7.5°C. Senzori za kontinuirani monitoring se postavljaju na najtoplije i najhladnije pozicije.

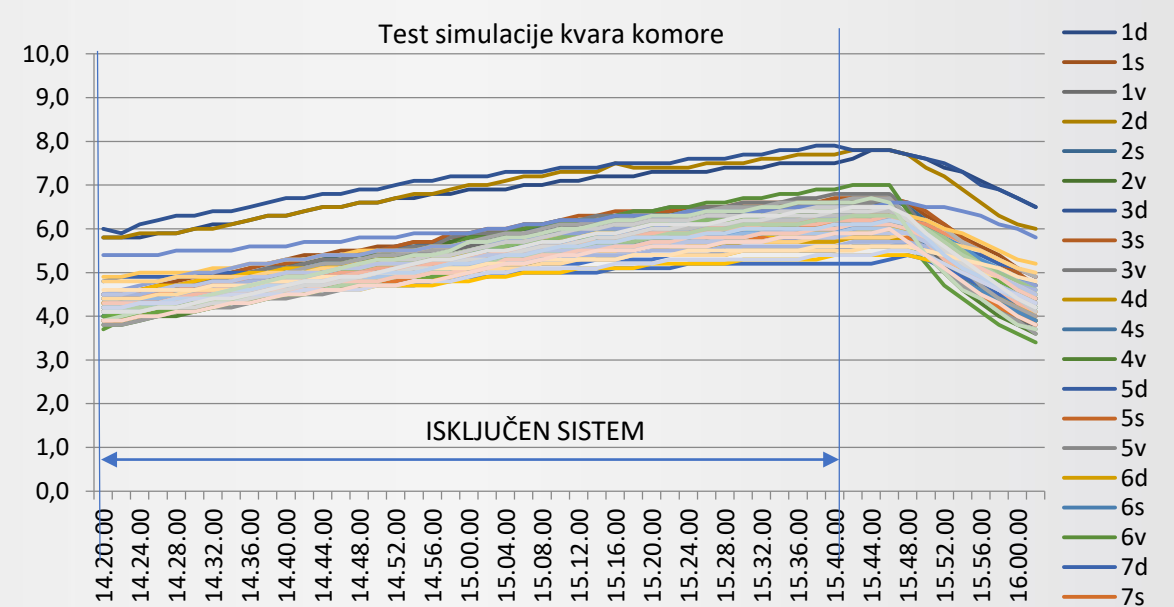




Rezultati kvalifikacije hladne komore



Zaključak: prilikom otvaranja vrata u trajanju od 3 min, nije došlo do T iskanjanja



Zaključak: u slučaju kvara, komora održava zahtevanu T u trajanju od 80 minuta



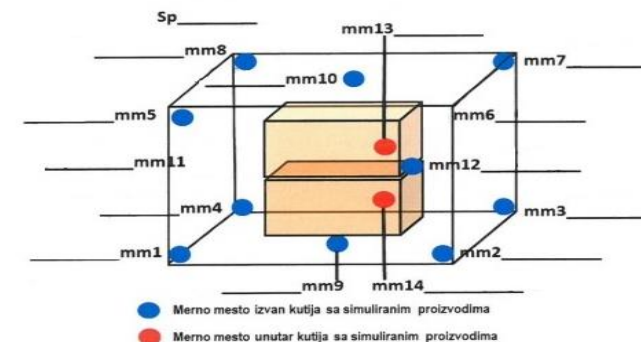
Kvalifikacija frižidera

ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management

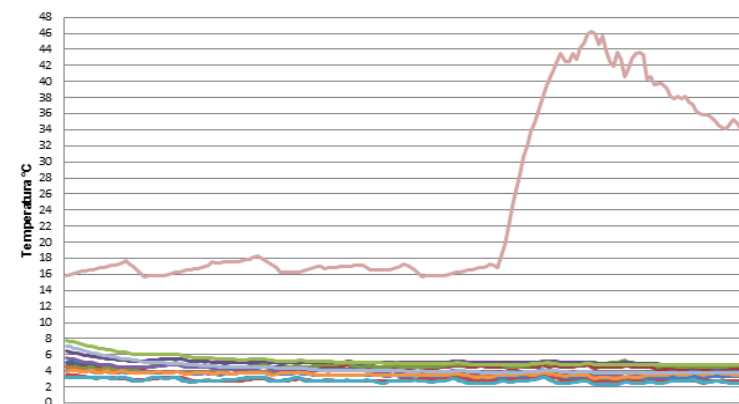
Preporuka za broj senzora:

- Prostor zapremine $<2\text{m}^3$ - 9 senzora
- Prostor zapremine $2 - 20\text{m}^3$ - 15 senzora
- Prostor zapremine $>20\text{m}^3$ - nema preporuke (no easy guideline)

Lista testova:



Aktivni frižider u transportu

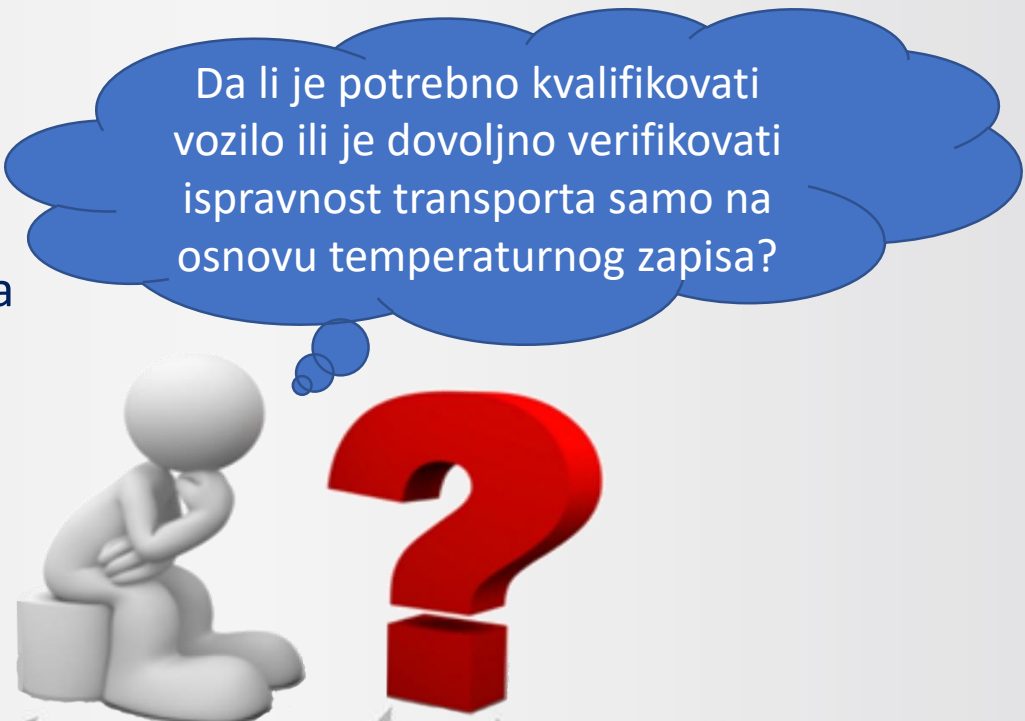




Kvalifikacija dostavnog vozila

Transportna vozila moraju biti:

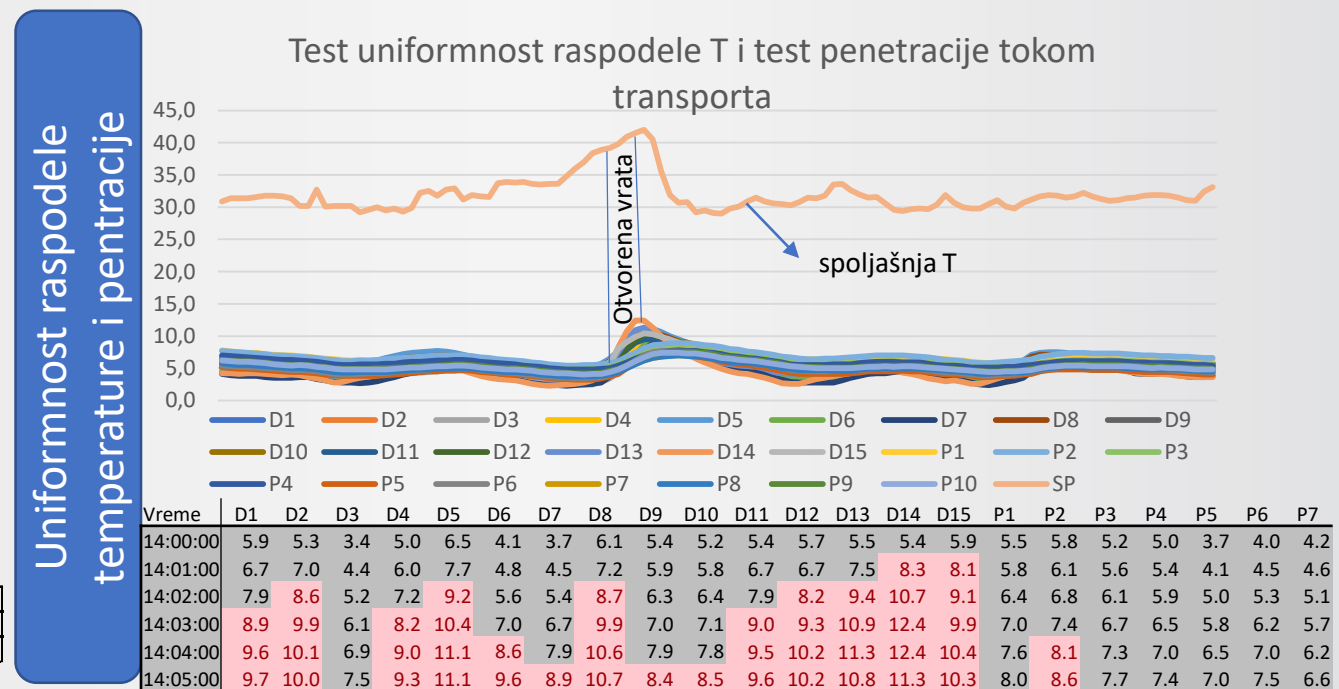
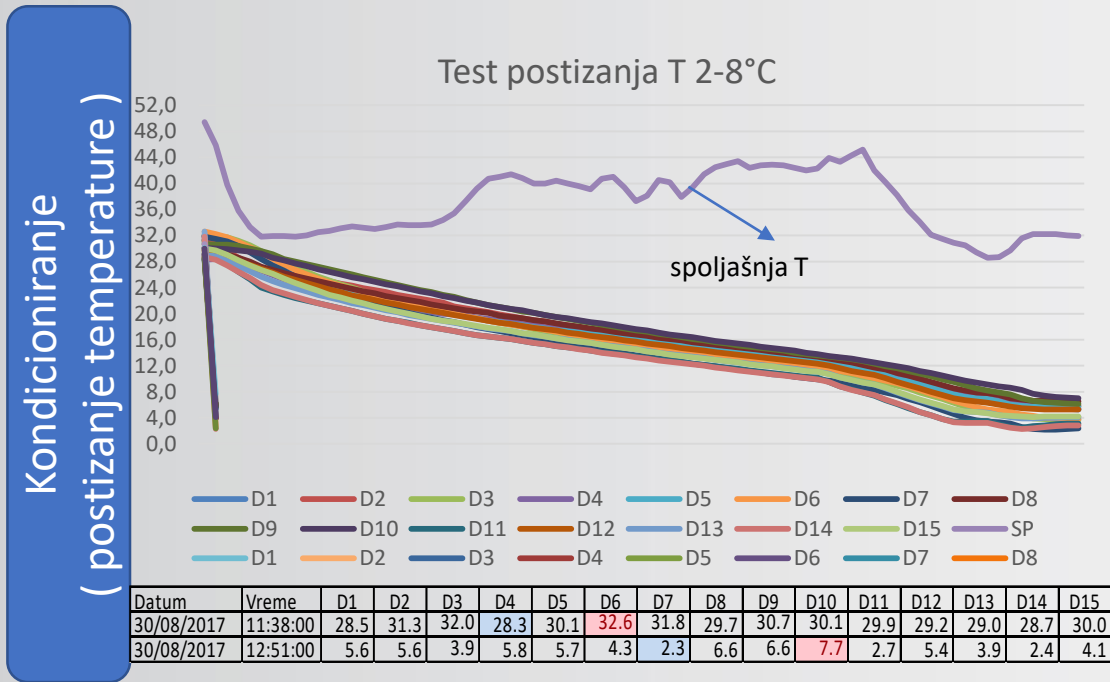
- Posebno opremljena za transport lekova u skladu sa deklarisanim uslovima čuvanja propisanim na spoljašnjem pakovanju (ambijent / HL) uz isporuku evidencije praćenja temperature po zahtevu primaoca



Da li je potrebno kvalifikovati vozilo ili je dovoljno verifikovati ispravnost transporta samo na osnovu temperaturnog zapisa?



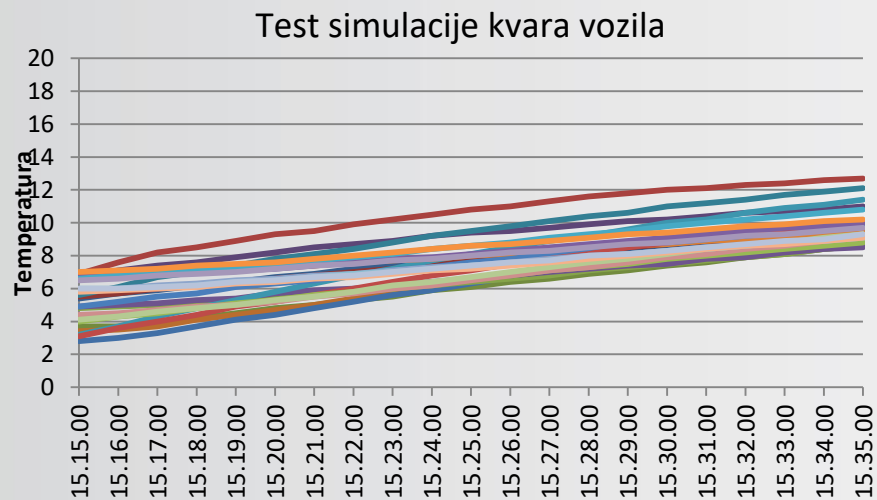
Rezultati kvalifikacije vozila





Rezultati kvalifikacije vozila

Kondicioniranje
(postizanje temperature)



Kvalifikacija vozila se vrši u ekstremnim letnjim ($T > 30^{\circ}\text{C}$)
i ekstremnim zimskim uslovima ($T < 0^{\circ}\text{C}$)

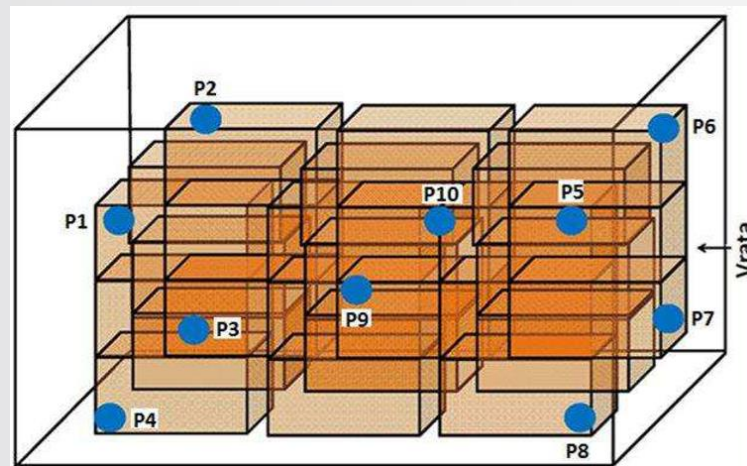
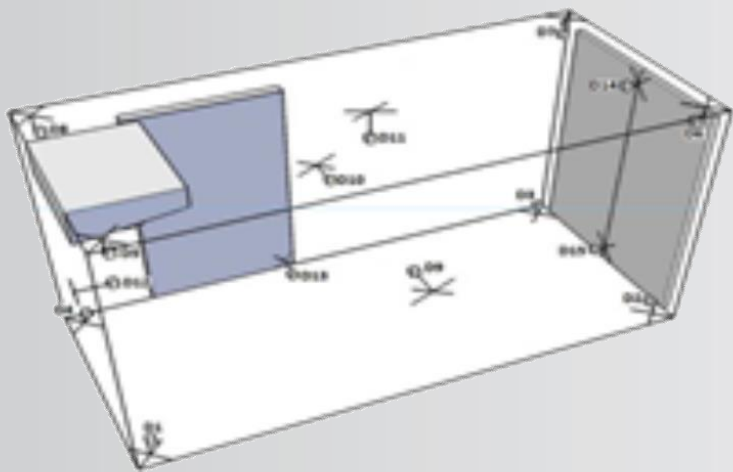


Šema rasporeda mernih mesta u vozilu

Test uniformnosti raspodele temp.

Test penetracije

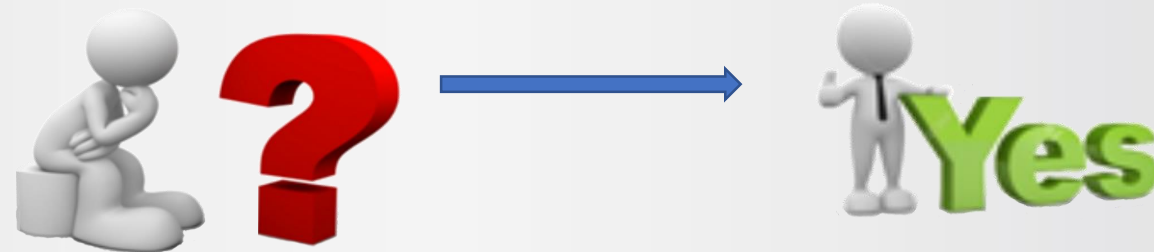
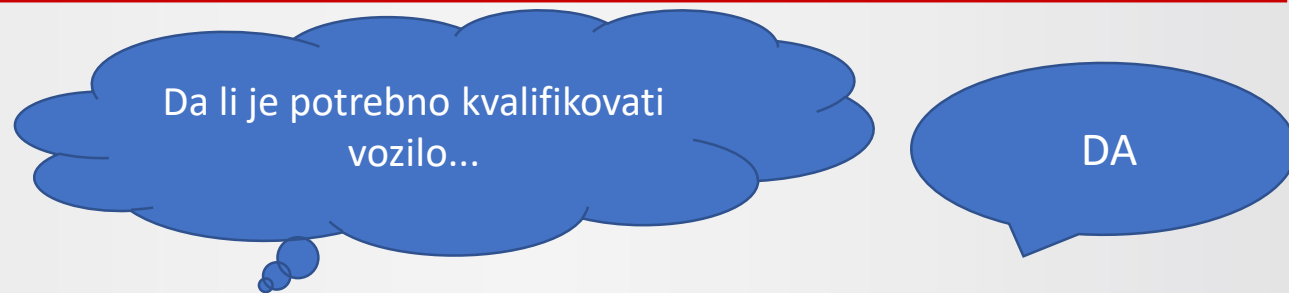
Primer iz prakse





Primena rezultata kvalifikacije vozila

- Pravilno kondicioniranje vozila
- Pravilno pakovanje i postavljanje robe
- Pravilna manipulacija robom tokom isporuke
- Postupak reagovanja u slučaju kvara vozila





PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Kutije za pakovanje i distribuciju HL – PHOENIX pharma

Faktori koji utiču na izbor adekvatne opreme za isporuku HL:



Oprema u kojoj se vrši transport lekova ne sme da ima nepovoljan uticaj na kvalitet leka i mora da pruža odgovarajuću zaštitu od nepovoljnih spoljnih uticaja uključujući i kontaminaciju



PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Oprema za pakovanje i distribuciju HL – PHOENIX pharma



Blast zamrzivač
Zamrzavanje 3h -15°C



Zamrzivač za
održavanje T - 15°C



Stiroporna kutija
V=3.5 l



Velika stiroporna kutija
V=16 l



Olivo BAC kontejner
V=420 l



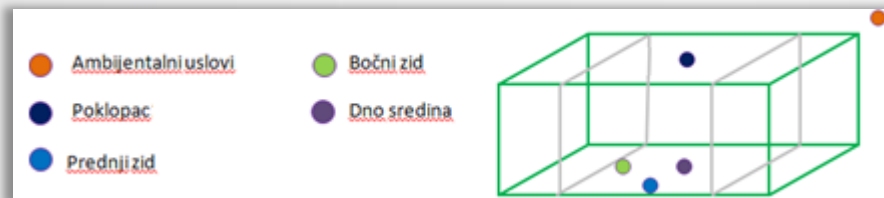
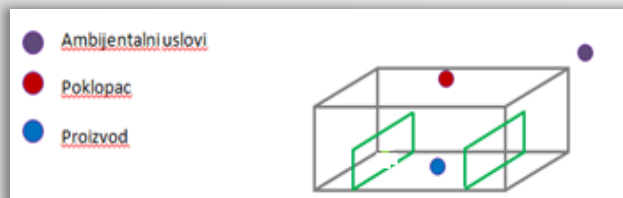
Aktivni frižideri

Beograd, 05.11.2019.



Kvalifikacija kutija za pakovanje i distribuciju HL – PHOENIX pharma

- Validacija je vršena u letnjim i zimskim uslovima na „worst case“ dostavnim linijama – najveći broj mesta isporuke
- Korišćena je merna oprema sa najvećom dozvoljenom greškom (MPE= $\pm 0.5^{\circ}$ C)
- Šema rasporeda mernih mesta u kutijama:



- Validacionim planom je definisana procedura izvođenja testova u skladu sa analizom rezultata procesa zamrzavanja
- Test je „prošao“ ukoliko je prilikom trostrukog izvođenja kriterijum prihvatljivosti zadovoljen



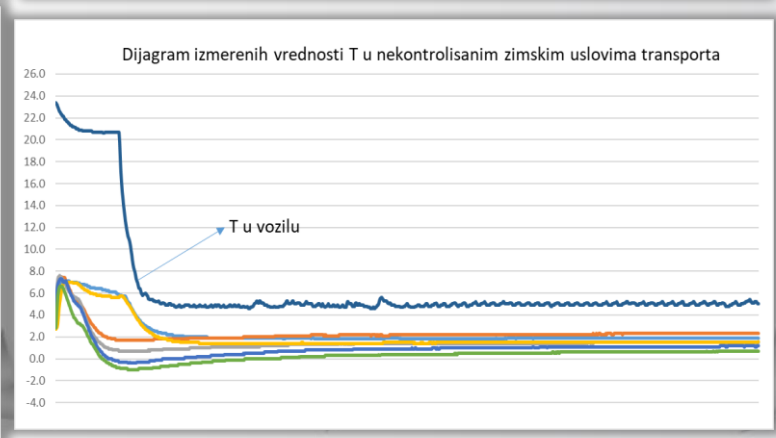
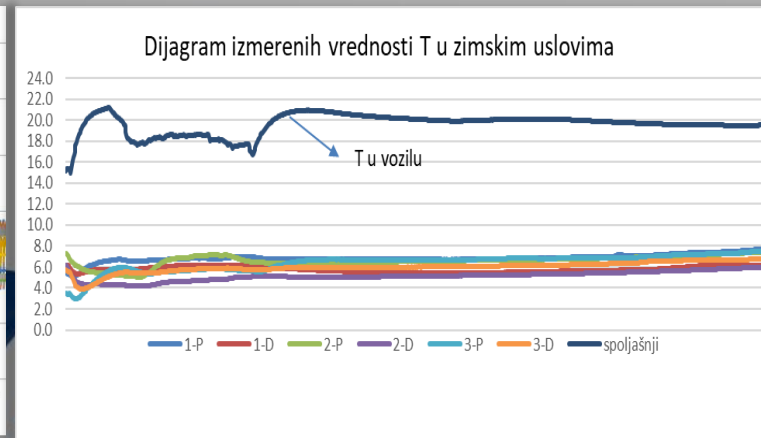
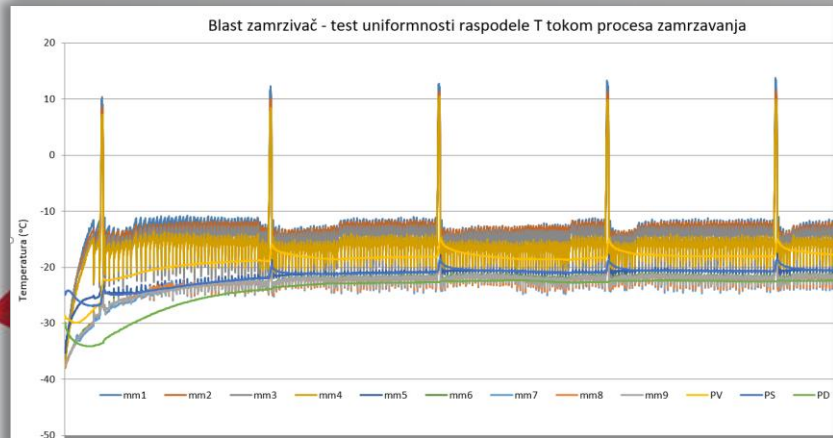
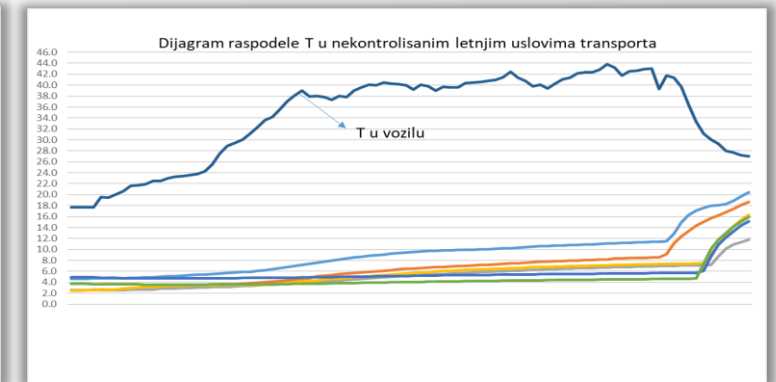
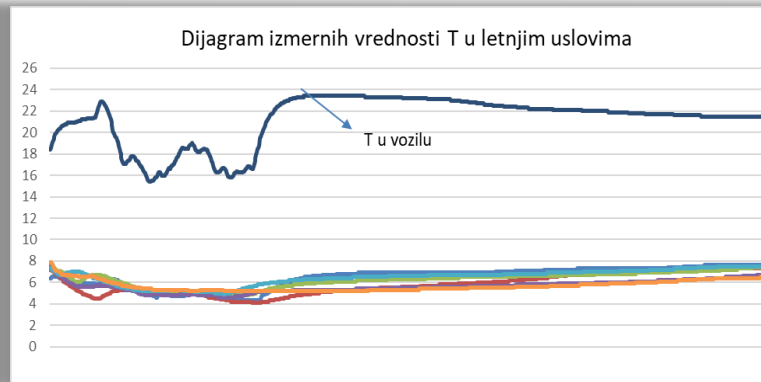
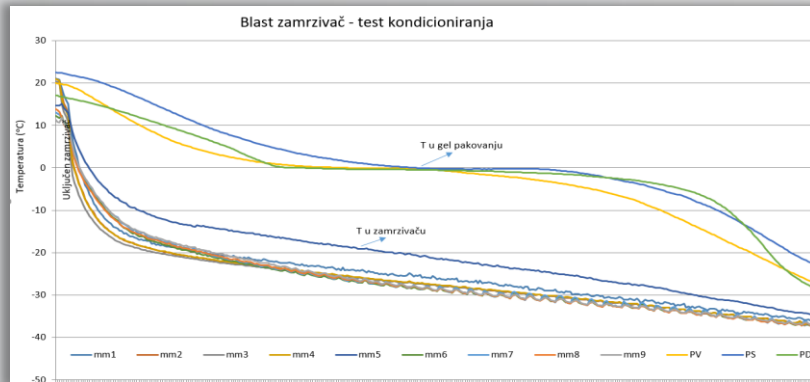


Rezultati validacije procesa pakovanja i distribucije HL

Validacija procesa zamrzavanja (kvalifikacija zamrzivača, ispitivanje stepena zamrznutosti gel uložaka)

Ispitivanje održavanja T u kutijama u kontrolisanim uslovima transporta

Ispitivanje održavanja T u kutijama u nekontrolisanim uslovima transporta





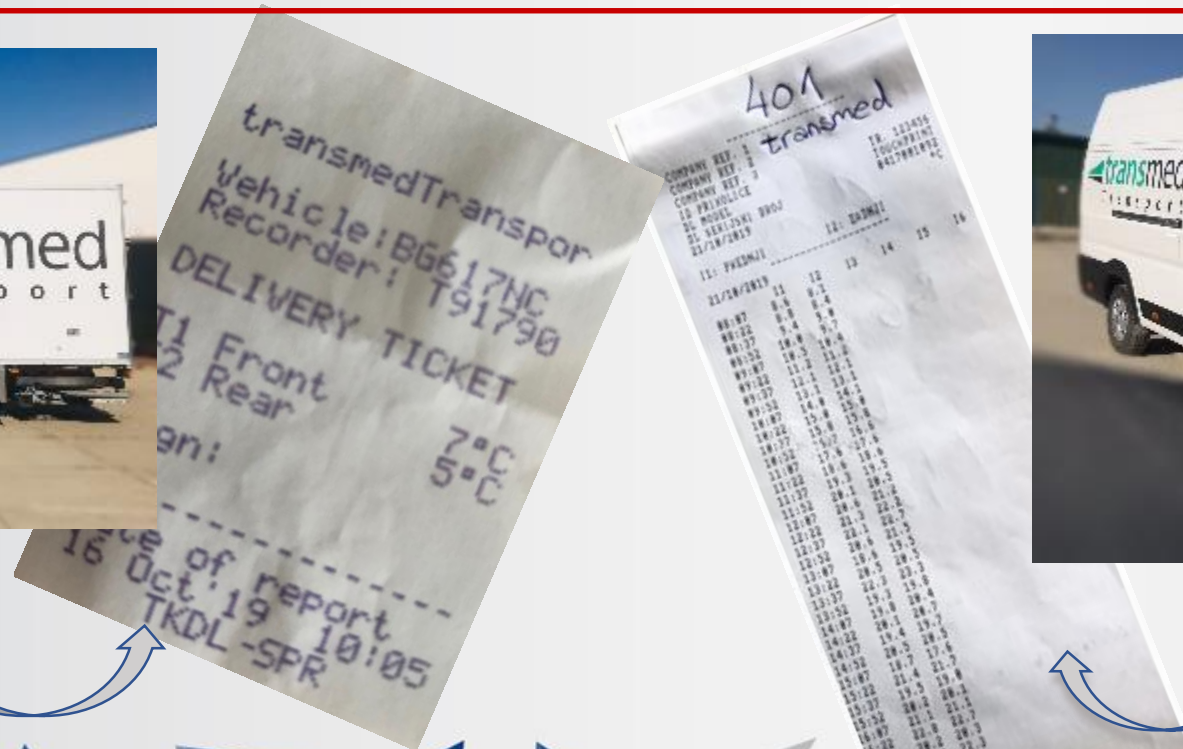
Analiza rezultata testova i zaključak

- Zaključeno je da svi tipovi ispitivanog pakovnog materijala obezbeđuju potrebne uslove od 2 do 8° C za distribuciju farmaceutskih proizvoda pri čemu temperatura u tovarnom prostoru vozila treba da bude u opsegu **15-25°C**.
- Utvrđeno je da kutije održavaju temperaturu u zahtevnom opsegu u trajanju od 14h što u potpunosti pokriva dostavnu liniju sa maksimalnom dužinom isporuke.
- Ukoliko se proizvodi distribuiraju van navedenih kutija, temperatura u tovarnom prostoru vozila je 2-8°



PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Temperaturni zapis iz vozila





PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Reklamacije na isporuku HL u Phoenix-u

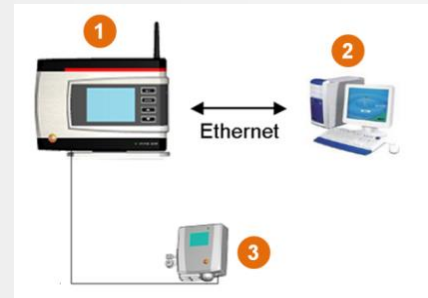
- Primopredaja HL se vrši na licu mesta (gajbica sa HL lako prepoznatljiva)
- Kupac je u obavezi da odmah izvrši povrat pakovnog materijala za HL
- Reklamacija se uvažava ukoliko je detektovana prilikom primopredaje (kupac popunjava reklamacioni blok i šalje po vozaču)
- Reklamacija koja nije detektovana na licu mesta, uvažava se ukoliko kupac obezbedi temperaturni zapis iz validiranog sistema u prihvatljivom roku za reklamacije





Uslovi skladištenja HL u Phoenix-u

- Sva oprema za skladištenje i distribuciju HL je kvalifikovana a merni instrumenti kalibrisani
- Instalirani sistem za monitoring uslova skladištenja je validiran
- Senzori instalirani na kritičnim pozicijama u skladu sa rezultatima kvalifikacije opreme
- Period očitavanja vrednosti T u skladišnom prostoru uključujući i hladne komore je 10 minuta





PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

Primer iz prakse : reklamacije na isporuku HL u Phoenix-u

REKLAMACIJA KUPCA Br. № 527902

No. LOG84	Autor: 28.03.2018	Safetina Matic
Verzija: 04	Objavljeno PRMS: 28.03.2018	Zagorka Matic
Datum primene: 01.04.2018	Tragodoljna revizija:	

KUPAC: [redacted] **ADRESA:** [redacted] **MESTO:** [redacted]

Razlog reklamacije:
A. Pogrešno faktisanje B. Pogrešna naruđbina kupca C. Isporuka pogrešne količine
G. Isporuka pogrešnog proizvoda P. Isporuka oštećenog proizvoda V. Isporuka kratkog roka trajanja X. Povrat robe uz saglasnost proizvođača T. Povlačenje serije leka iz prometa

Uslovi čuvanja:
 Hladan lanac (2-8°C) Narkotik
 Zapaljivo Otrovnost Citostatik

R.BR.	BROJ FAKTURE	DATUM	ŠIFRA ARTIKLA	NAZIV ARTIKLA	SERIJSKI BROJ/ROK TRAJANJA	FAKTURISANA KOLIČINA	PRIMLJENA KOLIČINA	RAZLOG REKLAMACIJE (ZAGRUBITI RAZLOG REKLAMACIJE)
1.	694751	27.05.2019	17874	INSULIATMD PENFIL 1M7.5x3ml	IS68F12 040	3 kom	4 kom	A. B. F. G. P. V. X. T.
2.								A. B. F. G. P. V. X. T.
3.								A. B. F. G. P. V. X. T.
4.								A. B. F. G. P. V. X. T.
5.								A. B. F. G. P. V. X. T.

NAPOMENA ZA KUPCA: Rok za reklamacije je 2 dana (za kvantitativnu ispravnost robe) / 8 dana (za kvalitativnu ispravnost robe). Reklamacija neće biti uvažena ukoliko se proizvodi koji se čuvaju pod posebnim uslovima pod tim uslovima i ne vrate (označiti). Reklamacija neće biti uvažena ukoliko je ambalaža proizvoda otvorena ili lapišana. Ime i prezime odgovorne osobe PHOENIX Pharma d.o.o. sa kojim je dogovoren povrat.

IZJAVA KUPCA: Izjavljujem da su u skladu sa članom 5. komercijalnog ugovora, reklamirani proizvodi skladišteni u adekvatnim temperaturnim uslovima i zahtevima Dobre distributivne prakse.

NAPOMENA:

Phoenix Pharma se obavezuje da po osnovu ovog zapisnika kupcu isporučuje robu sa korekcijom PDV-a. Kupac prihvata da u roku od 3 dana od dana prijema knjižnog odobrenja vrati robu sa korekcijom PDV-a u svojim knjigama.

DATUM: 27.05.2019. **POTPIS I PEČAT KUPCA:** [redacted] **ROBU PREUZEZO ZA PHOENIX PHARMU:** [redacted]

Svaka reklamacija na isporuku mora biti dokumentovana i istražena

The screenshot displays the PrvaQ CAPA system. At the top, there's a navigation bar with 'PrvaQ' and 'CAPA' labels. Below that, a table lists CAPA entries with columns for ID, Status, and Date. A detailed view of a CAPA entry is shown below, including the description of the issue (insulin delivery), the responsible person (Natalia Grmota), and the date of the CAPA (28 May 2019).



Uopšteni zaključak o izvršenoj kvalifikaciji opreme

Nakon svake završene kvalifikacione aktivnosti kreira se završni izveštaj gde se sumiraju rezultati ispitivanja, donosi se zaključak o usaglašenosti opreme sa zahtevima korisnika i regulatornim zahtevima

Detaljna analiza rezultata kroz izveštaj nam obezbeđuje da:

- U skladu sa rezultatima definišemo procese
- Definišemo najkritičnije tačke u prostoru na kojima je potrebno instalirati senzore za kontinuirani monitoring uslova skladištenja/transporta
- Pomaže nam da definišemo plan reagovanja u slučaju kvara opreme

Završni izveštaj mora da bude odobren od strane QA



2. OSOBLJE

- Neophodno razumevanje potrebe čuvanja i distribucije HL
- Kontinuirana obuka





3. SOP-ovi

Oblasti obuhvaćene SOP-ovima:

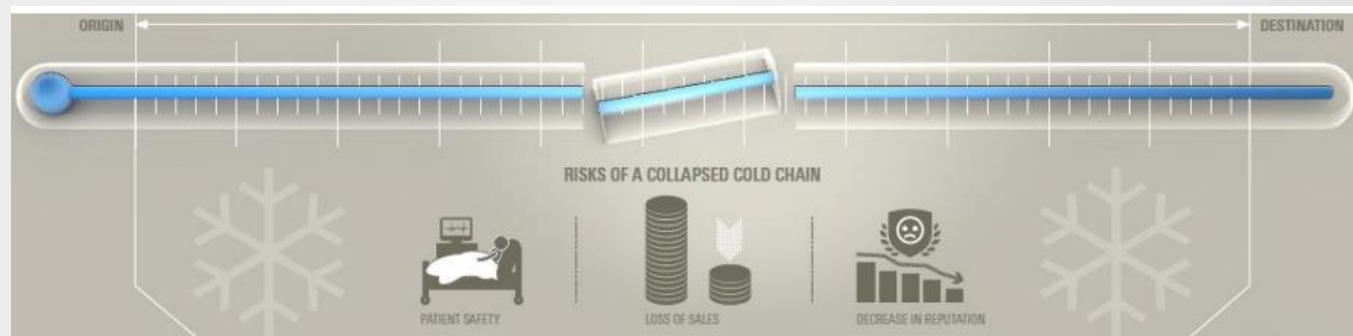
- Prijem, skladištenje i distribucija proizvoda
- Praćenje T tokom skladištenja i transporta proizvoda
- Reagovanje u slučaju neusaglašenosti
- Validacija i kvalifikacija
- Upravljanje mernom opremom
- Upravljanje promenama
- Obuka zaposlenih....





Posledice nepoštovanja zahteva za bezbednu isporuku HL

- Rizik po pacijenta
- Nepoštovanje zakonske regulative
- Narušavanje ugleda kompanije
- Finansijski gubici
- Gubitak ugovora
- Diskontinuitet u snadbevanju tržišta





REFERENCE

Reference:

- Ministarstvo zdravlja republike Srbije: GDP – Smernice dobre prakse u distribuciji humanih lekova, Sl. glasnik br. 13/2016
- EU GMP, Annex 15:Qualification and Validation, 2015
- WHO, Annex 9: Supplement 11, Qualification of refrigerated road vehicles
- WHO, Annex 9: Supplement 8, Model guidance for the storage and transport of time and TS pharmaceutical products
- ISPE Good Practice Guide : Cold chain management (May 2011)
- USP36“1079“Chapter: Good Storage and Transportation practice for Drug products



PRIVREDNA KOMORA SRBIJE
CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY OF SERBIA

*HVALA NA
PAŽNJI*

**Focus
on
Quality**

Beograd, 05.11.2019.