

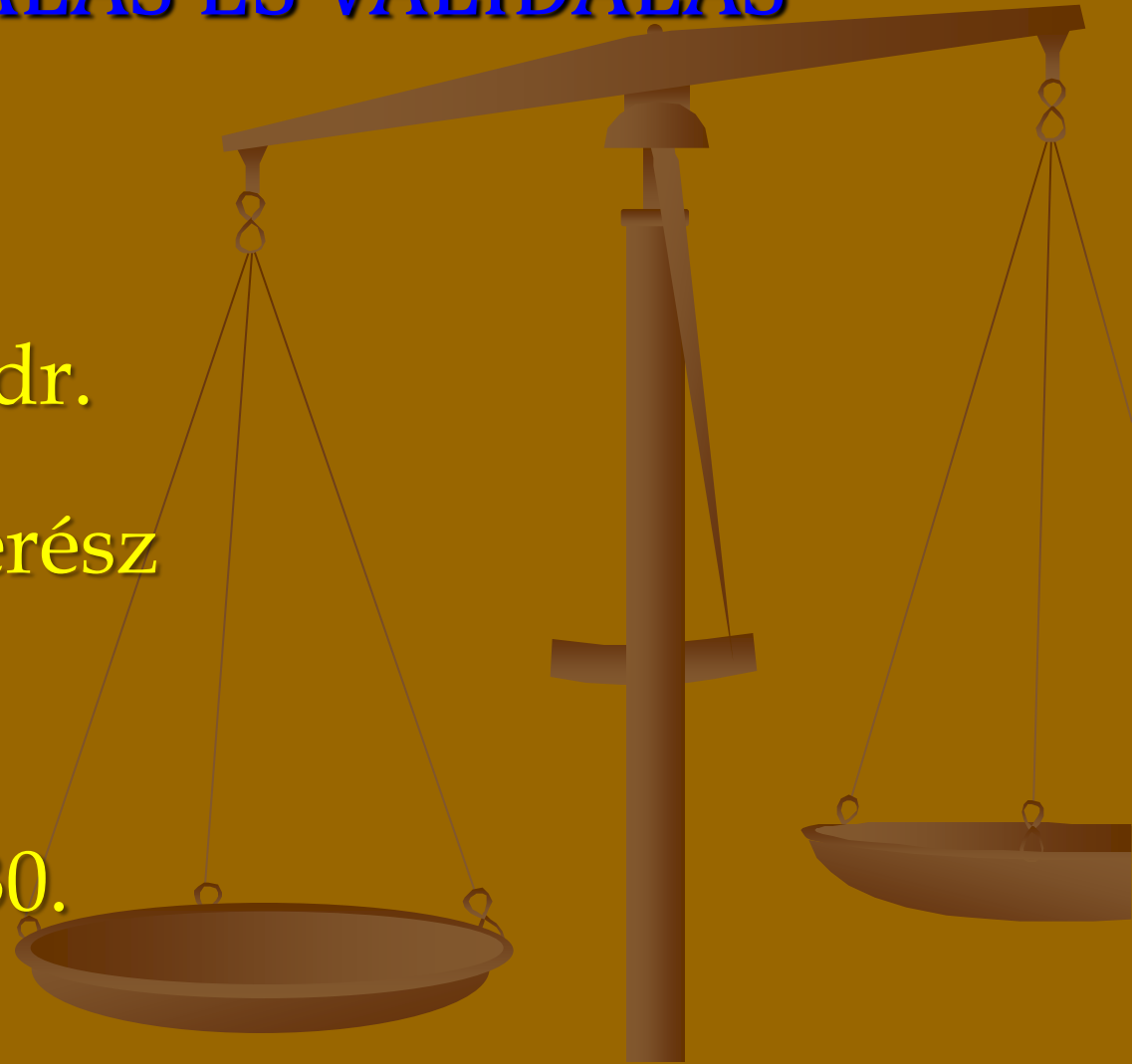
GDP - MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS A GYÓGYSZER NAGYKERESKEDELEMBEN KVALIFIKÁLÁS ÉS VALIDÁLÁS

Hegedüs Gézáné dr.

SE GYTK Gyógyszerész

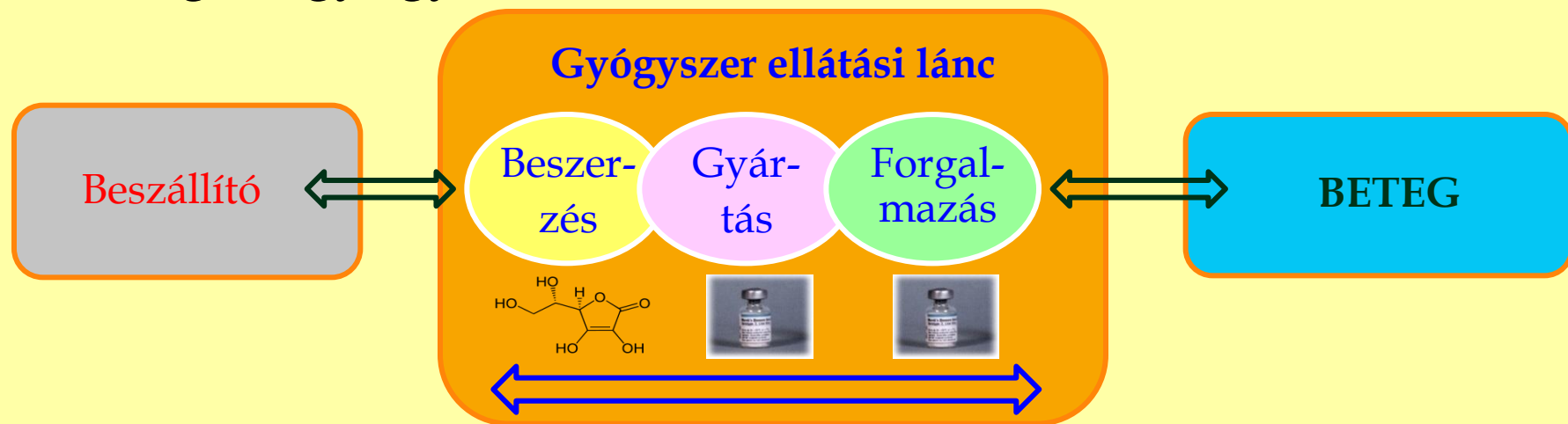
szakképzés

2019. november 30.

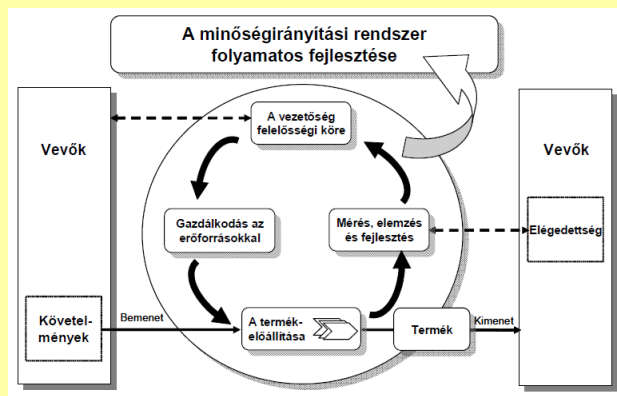


PARADIGMA VÁLTÁS - GDP

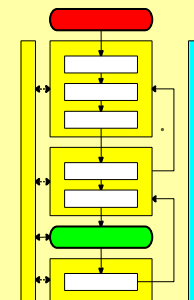
1. Az egész gyógyszer ellátási láncra vonatkozik.



2. Minőségirányítási rendszer hasonló az ICH Q10



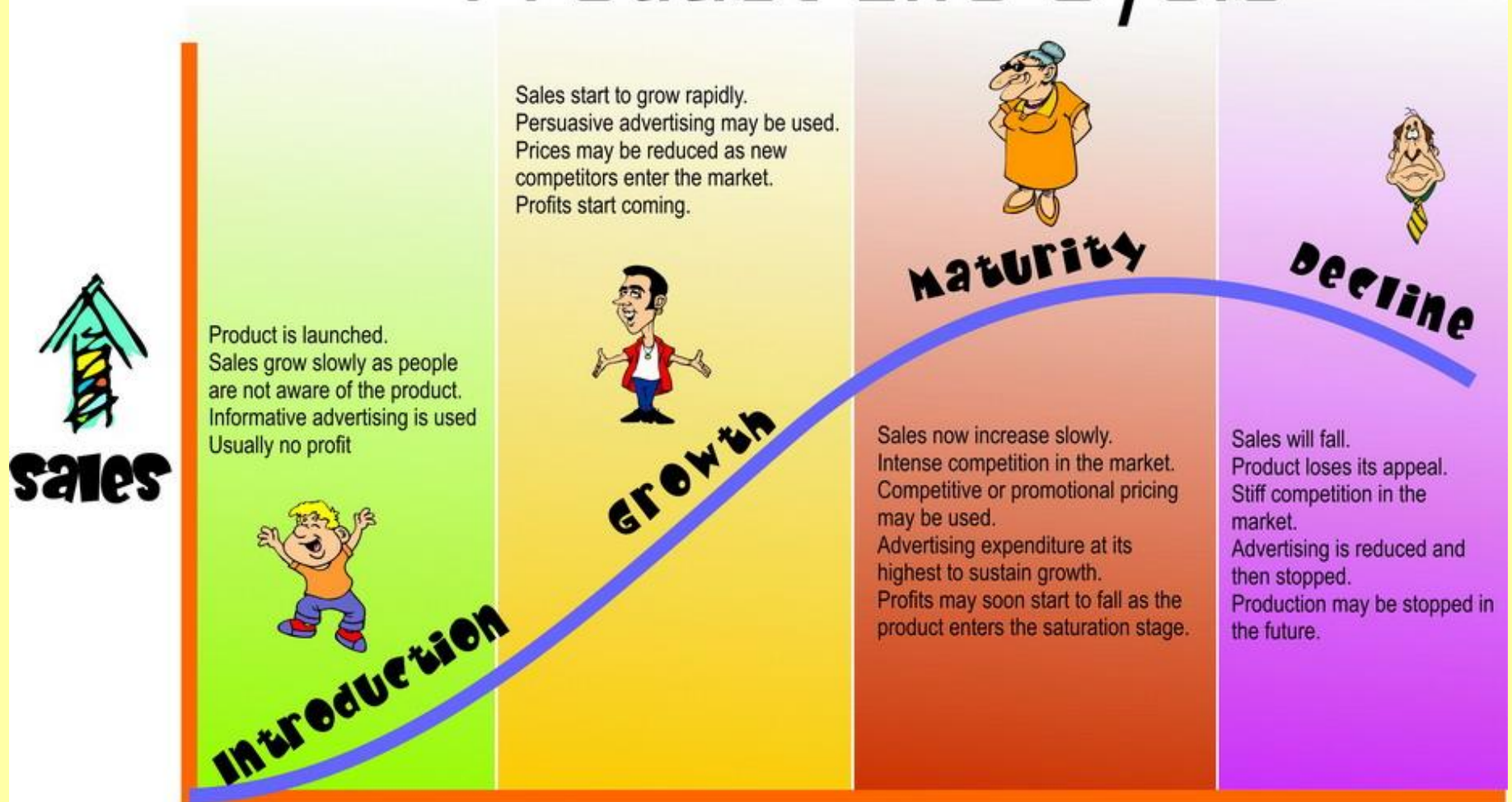
ISO 9001:2008,
GMP



3. Minőség kockázat kezelési alrendszer beépítése.

4. **Életciklus menedzsment.**

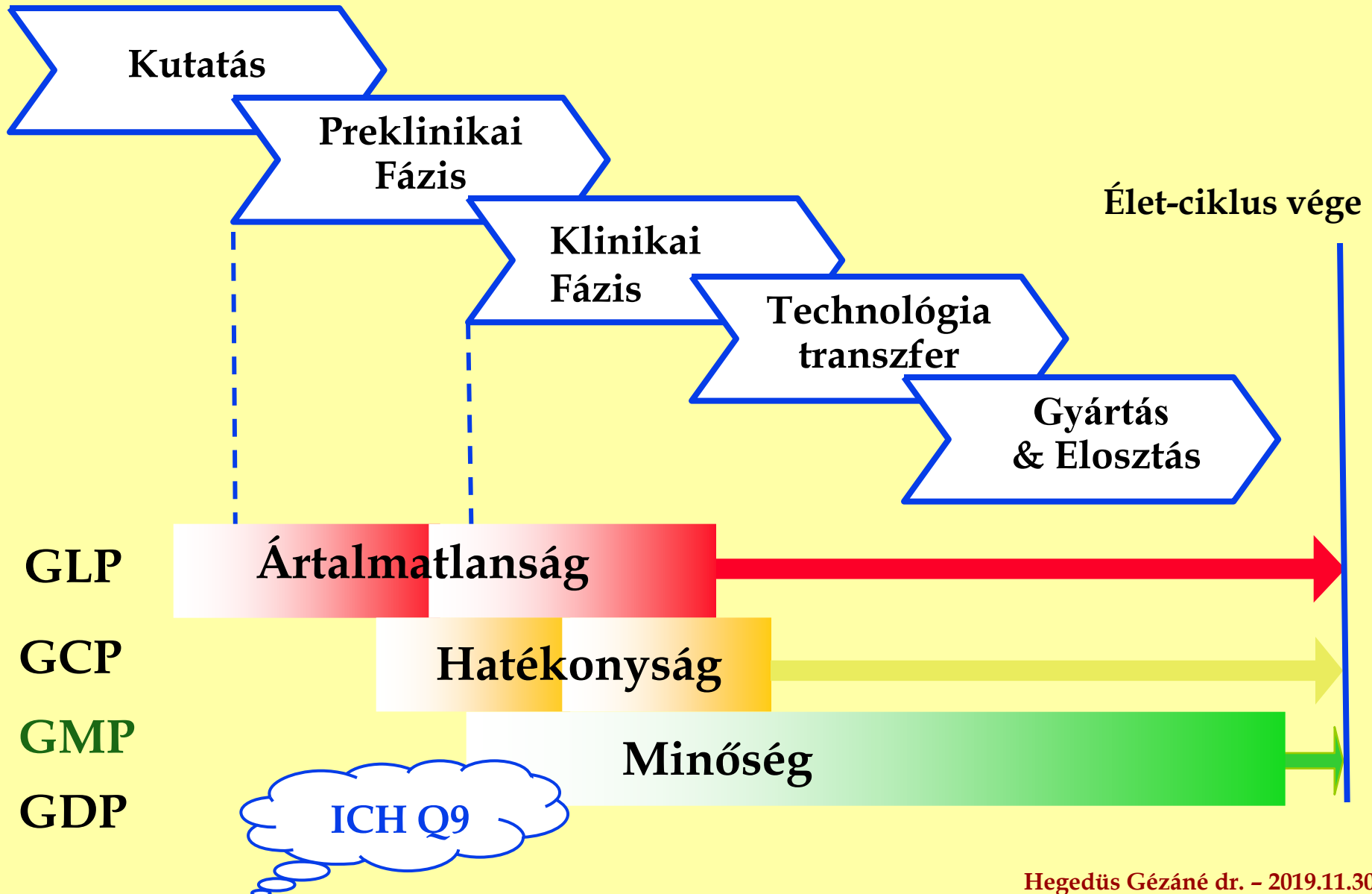
Product Life Cycle



downloaded from www.dineshbakshi.com
interactive crosswords, quizzes,
mindmaps, flash games.



A GYÓGYSZER TELJES ÉLETCIKLUSA



ICH Q 12: Lifecycle Management – tervezet

Változás kezelés a gyógyszer teljes életciklusában!

Folyamatos fejlesztés!

Egységes változás kezelő rendszer kialakítása.

- ❖ *Hogyan kövessük a változásokat a törzskönyvben?*
- ❖ *A kockázat megközelítés alapú harmonizált változás kezelési rendszerben a termék, a folyamat változásainak követése, **hatékony hatás elemzés** a minőségre, hatékonyságra, ártalmatlanságra.*
- ❖ *A forgalombahozatal utáni **változások jóváhagyásának egységes rendszere***

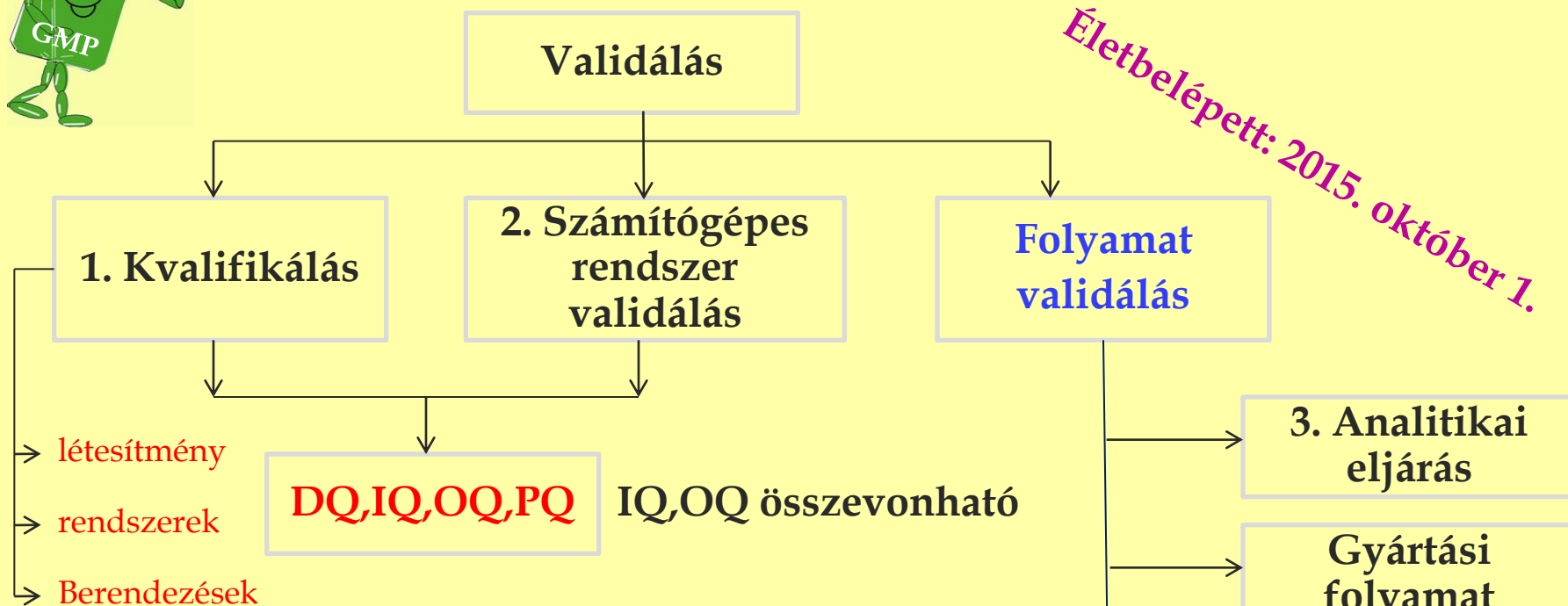
Kiterjesztés: USP F Lifecycle of Analytical Procedure - tervezet

Mit jelent a változás kezelés az életciklus különböző fázisaiban?

GYÓGYSZER FEJLESZTÉS	TECHNOLÓGIA TRANSZFER	KERESKEDELMI GYÁRTÁS	TERMÉK MEGSZÜNTETÉS
<p>A változás a fejlesztési folyamat velejáró része, amit <i>dokumentálni</i> kell.</p> <p>A változás menedzsment folyamat <i>formalitása a fejlesztési folyamat szintjének</i> feleljen meg.</p>	<p>A változás menedzsment rendszer biztosítsa, hogy a technológia transzfer tevékenység során végzett <i>szabályozás dokumentált és kezelt</i> legyen.</p>	<p><i>Formális változás menedzsment rendszer működjön.</i></p> <p>A tudományos és <i>kockázat alapú</i> értékelést biztosítsa a Minőségi Egység felügyelet.</p>	<p>Bármilyen változást a gyártás megszüntetését követően is <i>kezeljen a változás menedzsment rendszer.</i></p>
ALKALMAZÁS	ALKALMAZÁS	ALKALMAZÁS	ALKALMAZÁS



VALIDÁLÁS – EU GMP ANNEX 15 - 2015



FOLYAMAT VALIDÁLÁS

1. *Konkurens validálás* – kivételes, a betegnek hasznos
2. *Tradicionális* folyamat validálás
3. *Folyamatos (continuous)* folyamat verifikálás-
- fejlesztésnél, PAT
4. *Hybrid* megközelítés : 2 és 3, ha van elég adat
5. *Folyamat követő (on-going)* folyamat verifikálás-
a folyamat teljesítményének folyamatos **monitorozása a teljes életcikluson át!**

KVALIFIKÁLÁS, VALIDÁLÁS SZEMPONTJAI

GMP ANNEX 15

Nagykereskedelemre érvényes előírások:

- ❖ A kvalifikálás, validálás szükségessége (kritikus folyamat paraméterek) és kiterjedtsége (tesztek) **minőség kockázat elemzésen** alapuljon.
- ❖ **Kvalifikálásnál** új elemek *a felhasználói követelmények, a tervezési kvalifikálás, és a gyári illetve telephelyi elfogadási tesztek.*
Megmaradtak az IQ, OQ, PQ fázisok, de az IQ/OQ illetve PQ/OQ vagy PQ/folyamat validálás összevonható.
Megmaradt az újra kvalifikálás is meghatározott időközönként.
- ❖ A folyamat validálásnál maradt a hagyományos mód ,új a folyamatos (on-going) levő folyamat verifikálás és lehetséges a hibrid mód.
- ❖ A folyamatos validálást kockázat elemzéssel a folyamat teljes életciklusában alkalmazni kell.
- ❖ *Szállítás validálás* kockázat elemzéssel - új elem.
- ❖ *Csomagolás validálás* - új elem.
- ❖ *Változás kezelésnél* - kockázat elemzés - új elem.

Cél: A validált állapot fenntartása a teljes életciklusban!!!



KVALIFIKÁLÁS és VALIDÁLÁS

GDP 3.3.2 pont:

A kulcsfontosságú berendezések minősítése ill. a kulcsfontosságú folyamatok validálásának hatályát és alkalmazási körét dokumentált kockázat értékelés határozza meg.

➤ ***Kulcsfontosságú berendezések:***

- hűtők,
- fagyasztók
- mérlegek, kalibrálás

➤ ***Kulcsfontosságú szoftverek:***

- hőmérséklet szabályozó és monitorozó rendszer, riasztó
- raktárirányító

➤ ***Kulcsfontosságú folyamatok:***

- áruátvétel
- tárolás
- értékesítés, beleértve a kommissiózást,
- szállítás, hűtlánc

ALAPFOGALMAK GMP



□ **Kvalifikálás:**

Intézkedés annak bizonyítására és dokumentálására, hogy a *berendezések vagy segédrendszerek* összeszerelése megfelelő, előírás szerint működnek, és ténylegesen a várt eredményeket szolgáltatják.
(Kvalifikálás, minősítés –beszállítók!)

□ **Validálás:**

Bizonyítási eljárás, amelynek segítségével igazolható, hogy az adott folyamat, művelet, tevékenység vagy rendszer valóban *folyamatosan és megbízhatóan* eleget tesz az előírt kívánalmaknak, azaz ténylegesen a várt eredményeket adja.

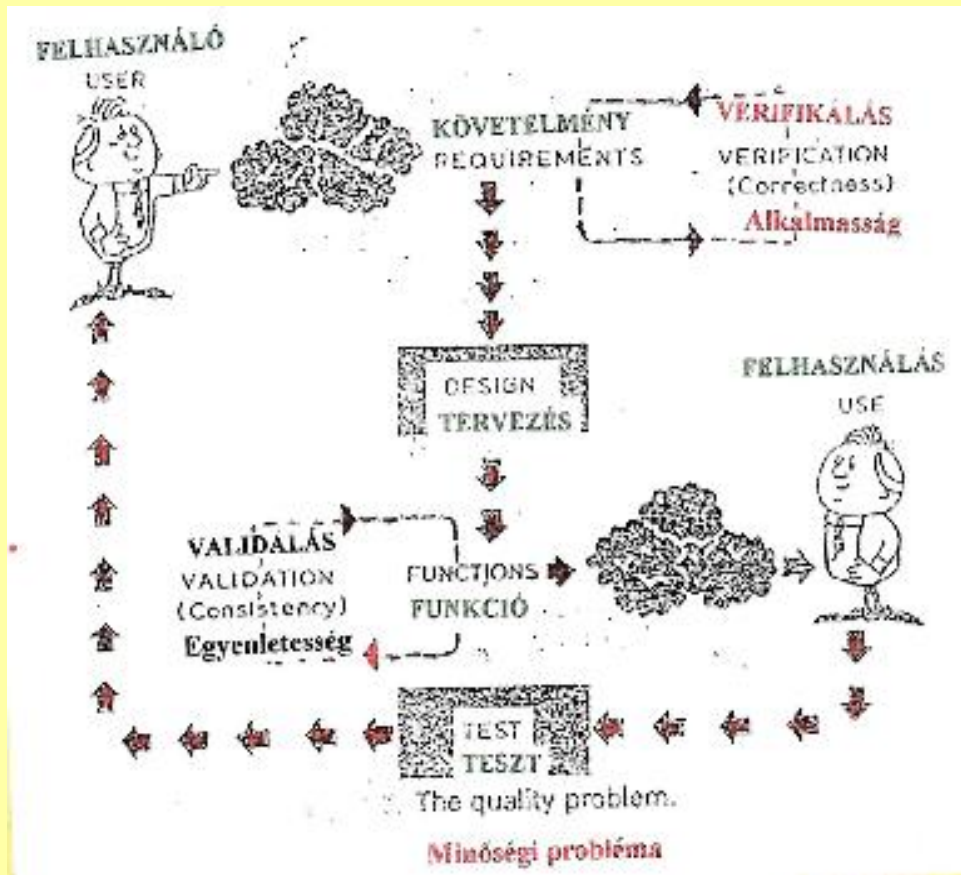
□ **Verifikálás:**

A verifikálás annak bizonyítása, hogy az adott folyamat, művelet, berendezés, anyag, tevékenység vagy rendszer *alkalmas* az előírt követelmények teljesítésére.

VALIDÁLÁS - VERIFIKÁLÁS

Igazoló ellenőrzés.

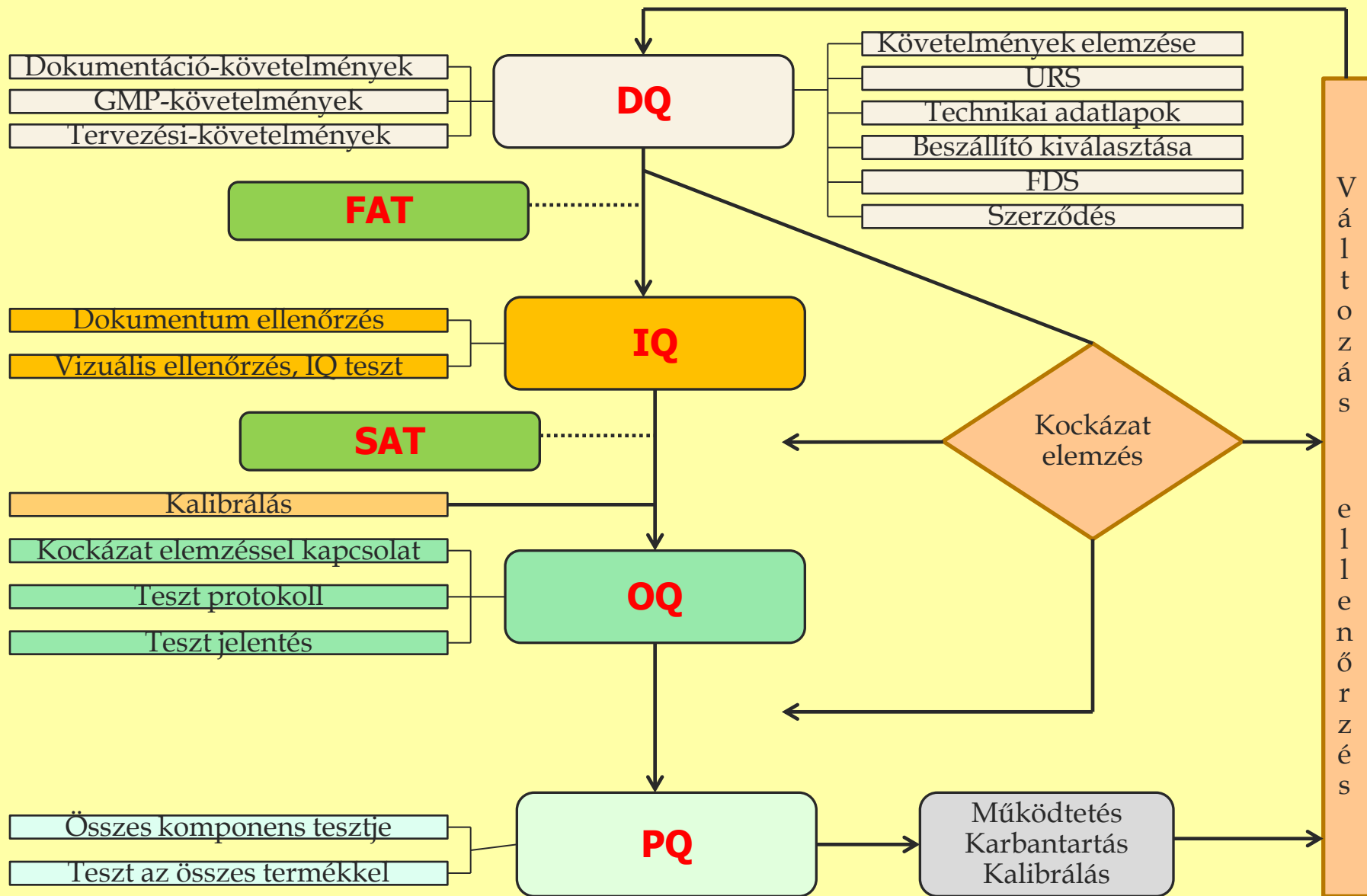
- Minden megadott elem jó?
- Minden úgy működik, ahogy megtervezték?



Érvényesítő ellenőrzés.

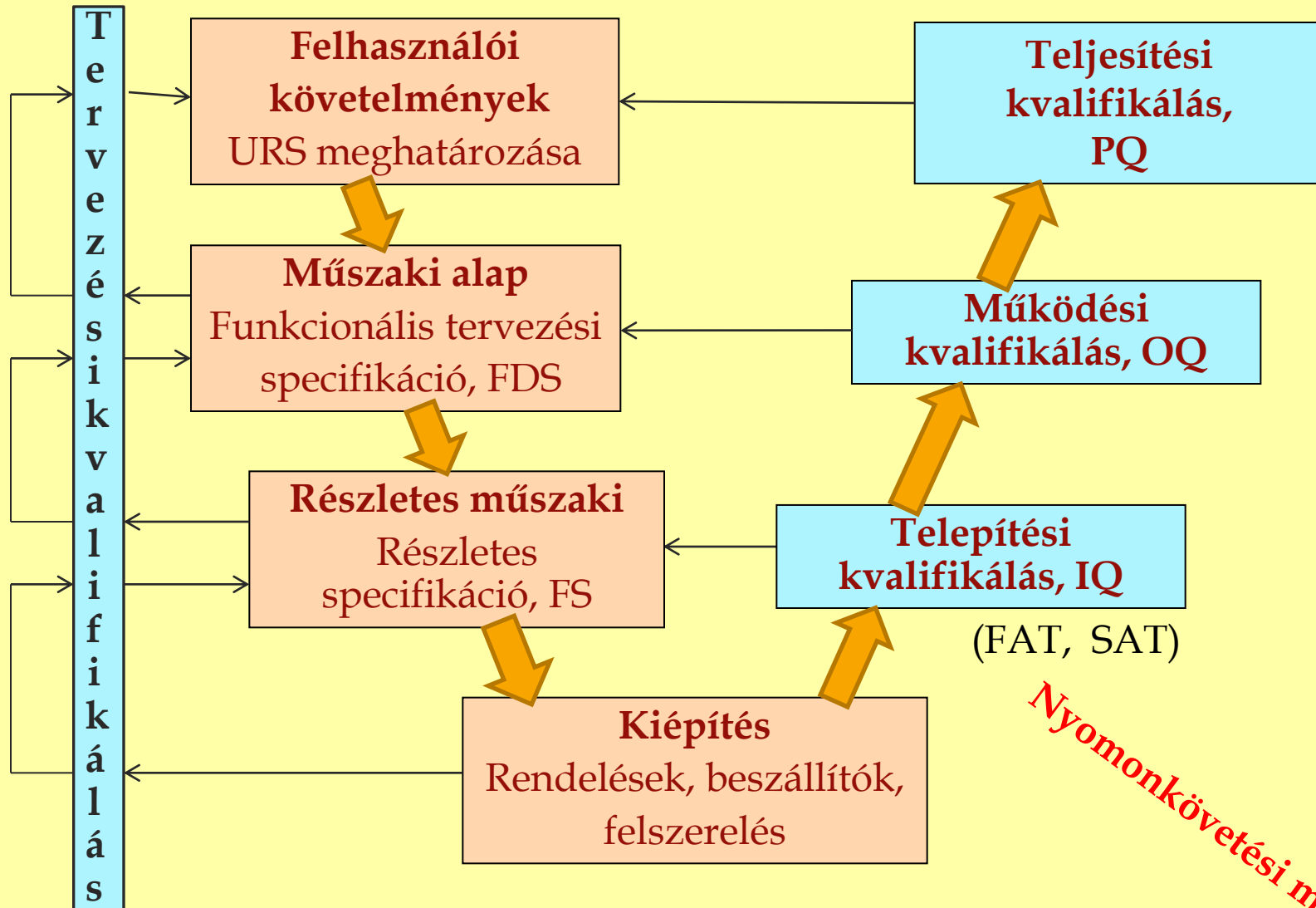
- Minden szükséges - elem adott?
- Úgy fog működni a rendszer, ahogy elindították

ÉLETCIKLUS KVALIFIKÁLÁS – EU GMP Annex 15

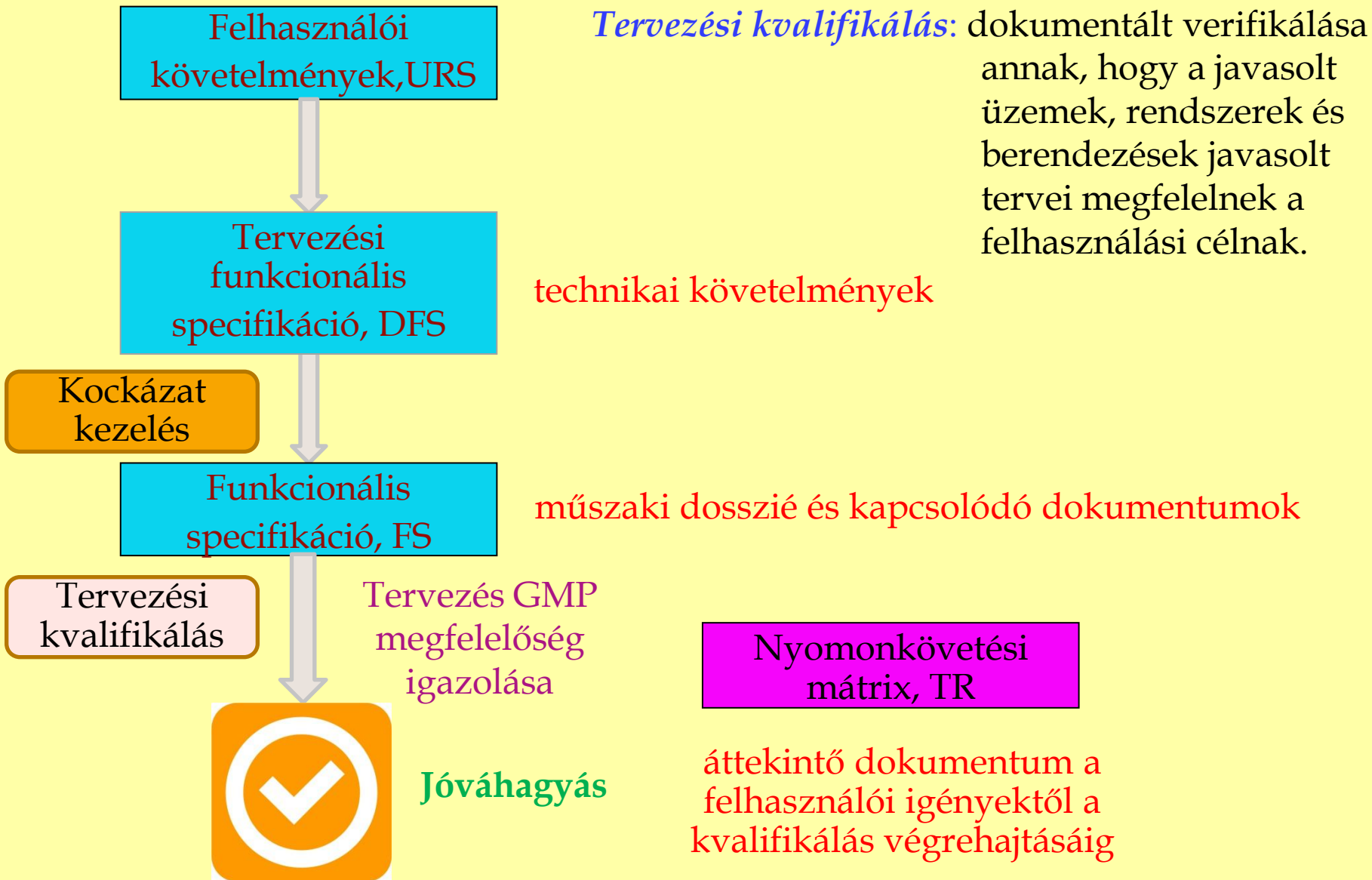


Nyomonkövetési mátrix

EGYSZERŰSÍTETT V MODELL – EU GMP Annex 15



2. TERVEZÉSI KVALIFIKÁLÁS - I



FELHASZNÁLÓI KÖVETELMÉNYEK, URS - I

EU GMP Annex 15 3.2. pont - *Új követelmény!*

A minőség lényeges elemei és a GDP kockázatok csökkentése legyen beépítve ebben a lépésben.

A validálási életciklus referencia pontja az URS.

☐ *Kritikusság, kulcsfontosság meghatározása, szempontok:*

- GDP követelmény
- kritikus folyamat paraméter (hat a termék kritikus tulajdonságára)

Kockázat elemzés, kockázat csökkentés

☐ *Készítés szempontjai:*

- *Áttekintés:* alkalmazás, kapacitás, szükséges terület, mérőműszer pontossága, tisztítási követelmények, speciális követelmények
- *Működési követelmények:* funkcionális és működési követelmények valamint kontroll rendszer, elektromos-, biztonsági, környezeti, egyéb követelmények pl. konstrukciós anyag
- *Kompatibilitás és szolgáltató rendszer:* áramerősség, back-up, folyamatos működtetés, dokumentumok

UR No	Paraméter	Követelmény
UR1.1	Rozsdamentes acél alkalmazása	Összetétele feleljen meg az acél 1.4435 előírásának

FUNKCIONÁLIS SPECIFIKÁCIÓ - FS

A *felhasználói specifikáció (FS)* követelményeinek verifikálása a tervezési kvalifikálás során. EU GMP Annex 15, 3.3 pont.

URS után! Dokumentáció ellenőrzés! IQ,OQ alapja!

Funkcionális specifikáció:

URS minden egyes követelményének (teljesülés) értékelése *kockázat elemzéssel*. A kockázat prioritásának elemzésénél figyelembevéve

❑ *a funkció kritikusságát*

- a beteg biztonságát,
- a termék minőségét és
- az adat integritást.

❑ *a funkció komplexitását:*

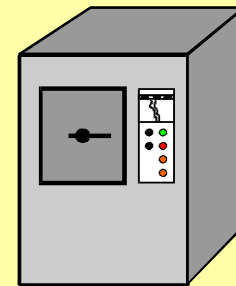
- szoftver komplexitása: konfigurálható, nem konfigurálható, egyedi
- berendezés komplexitása: mechanikai, (sterilizáló, liofilizáló)
- hiba azonosítása: könnyű, nem azonosítható

NYOMONKÖVETÉSI MÁTRIX

UR	UR követelmény	TR szám	Specifikáció		Specifikáció	Teszt száma	Megjegyzés
			köv.	szám			
UR 1.1	Rozsdamentes acél használata	TR.1.1.1	$\geq 1,4571$	SP 1.1	1,4435	IQ 1.1	Anyag minősége megfelel
		TR 1.1.2	Anyagot igazolni kell	SP 1.2	Tanúsítvány	IQ 1.1	-
UR 1.2	Sima felület	TR 1.2.1	Ra < 0,8 μ m (durvaság mélysége)	SP 1.3	Kézivágó teszt	IQ 1.2	-
				SP 1.4	Durvaság mérés	IQ 1.2	Vizsgálati pontok meghatározása



KVALIFIKÁLÁSI FÁZISOK



FAT

Kiépítés

Felszerelés

Megbízhatóság
bizonyítása !!

SAT

Közös vizsgálatok, gyártói elfogadás

Telepítési
kvalifikálás, IQ

GMP 15.melléklet: Kvalifikálás és validálás

IQ: új vagy átalakított létesítményre, rendszerre,
berendezésre

Működési
kvalifikálás, OQ

OQ: specifikációnak megfelelés igazolása
sikeres OQ után véglegesíthetők az SOP-k,
létesítmény, rendszer, berendezés hivatalos
„felszabadítása”.

Üzemelési vagy telje-
sítési kvalifikálás, PQ

PQ: gyártás során használt anyagokat, azok
minősített helyettesítő anyagait vagy
szimulált termékeket alkalmaznak.

Új szabály: IQ - OQ összevonható
Újrakvalifikálás marad.

HITELESÍTÉS, KALIBRÁLÁS

A hitelesítés hatósági tevékenység, amelynek során eldöntik, hogy valamely súlyetalon megfelel-e a típusára adott hitelesítési engedélyben, valamint az illetékes hatóság idevonatkozó utasításában foglalt követelményeknek.



A kalibrálás annak bizonyítása, hogy egy adott műszer, mérőeszköz egy referencia eszköz megfelelő méréstartományában szolgáltatott eredményeihez viszonyítva határértéken belüli eredményt ad.

Akkreditált laboratórium!



HŰTŐSZOBA KVALIFIKÁLÁS I. Hőtérkép

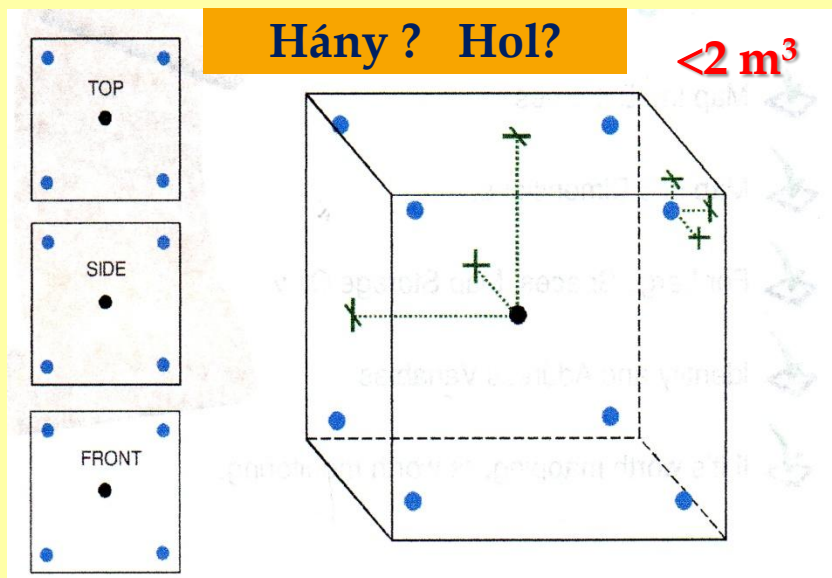


1. lépés Validálási protokoll készítése, alábbi kérdésekre válasz:

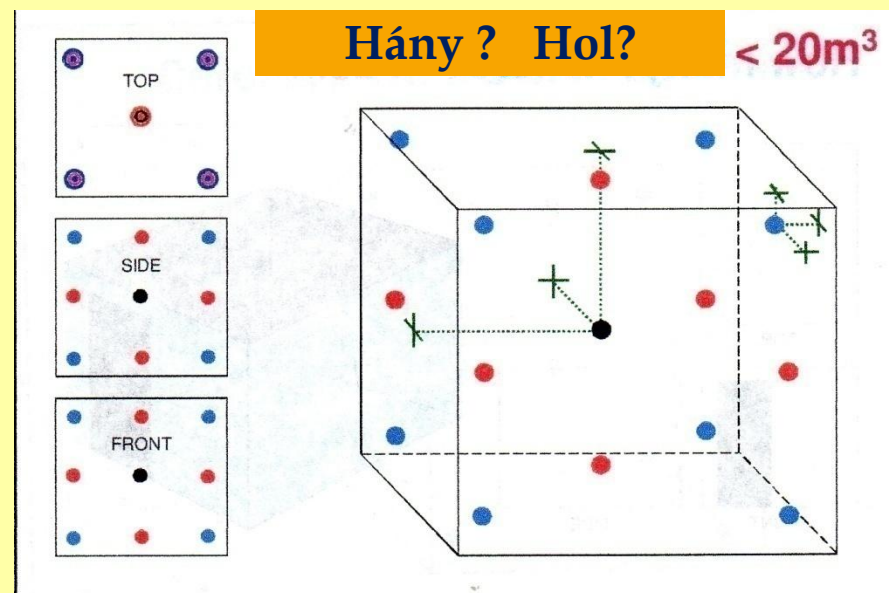
- Milyen szabályzásnak feleljen meg? CFR 210, EU GMP , saját eljárás...
- Hány pontban monitorozzuk? Függ a környezeti faktoroktól (T, RH)

Szenzor: 9+1 (referencia)

15 + 1 (referencia)



1-1 minden sarokban, 1 közepén és 2 polcon 2-2,



1-1 minden sarokban, 1 közepén, 2 polcon 3-3, és 1 polcon 4

$> 20 m^3$: csak a tárolóhely számít! WHO: 5-10 méterenként

HŰTŐSZOBA KVALIFIKÁLÁS 2. Hőtérkép



KIEGÉSZÍTŐ SZENZOROK meghatározásához kockázati tényezők:

- *Hőmérséklet különbség:* külső és belső környezet között nagyobb a különbség több szenzor kell sűrűbben
- *Magasság:* a helyiségben a hő felszáll, hideg-meleg grádiens alakul ki,
WHO : $\leq 3,6$ m: 1 szenzor a padló, 1 1,8 méteren és 1 3.0 méteren
 $\geq 3,6$ m: alul, középen és fenn 1-1, pld. 1,8 m, 3,6 m, 5,4 méteren.
- *Külső falak:* a falak hatnak a belső hőmérsékletre, a külső falakon is kell szenzor.
- *Ajtók és ablakok:* ablakoknál napsütéskor magasabb hőmérséklet lehet, ajtó nyitáskor változik a hőmérséklet, mennyi ideig van nyitva
- *Fényforrások:* energia takarékos és mozgásérzékelő fényforrás nem hat a hőmérsékletre, régi fényforrás igen, szenzor kell
- *Hőmérséklet gradiens:* függőleges grádiensnél középen szenzor, de ha a hőmérséklet gradiens a 2 szenzor között elfogadható érték és nincs köztük más hőforrás, akkor nem szükséges középen szenzor.
- *HVAC rendszer kapacitása:* befűjt és visszaáramló levegő fogja meghatározni a levegő áramlást nagyságát és irányát.



HŰTŐSZOBA KVALIFIKÁLÁS 3. Hőtérkép

KIEGÉSZÍTŐ SZENZOROK meghatározásához kockázati tényezők:

- *Levegő cirkulálás vagy annak hiánya* okozhat hideg vagy meleg pontokat. Nagyon fontos és nehéz változó. Növelésére ventilátorokat lehet használni.
- *Gépek:* hőt termelnek, tároló helyen kívül elhelyezhetők?
- *Rakodóállvány és polcok:* blokkolhatja a levegő áramlást, különösen kis térben

Gyógyszer tárolás módja:

- a polcokon tárolt gyógyszer mennyisége is hathat a levegő áramlásra, minimum - fele és tele raktár?
- Hol tárolják a gyógyszert? > 8°C-nál érzékeny a hűtő ajtónál?
< 2° C-nál érzékeny a hűtőegységnél
- *Személy forgalom:* nagy forgalmú utakon a személyzet hathat a hőmérséklet dinamikájára, megváltoztathatja a levegő áramlás irányát
- *Emberi hiba:* személyzet nyitva felejtí az ajtót vagy a gyógyszert rossz helyen tárolja



HŰTŐSZEKRÉNY - HŰTŐSZOBA KVALIFIKÁLÁS 4.

2. lépés: Berendezés és dokumentáció ellenőrzés

- *A mérőegység validált erre a célra?*
- *A szenzorok kalibráltak?*

3. lépés: Adat regisztráló berendezés beállítása, elhelyezése

- Késési idő figyelembevételével a kezdési idő beállítás, befejezési idő, mintázási idő beállítása, azonosító rögzítése.
- Elhelyezése a hűtőben, ne érintkezzen a hűtő felületével! Fénykép!
Külső hőmérséklet regisztráló elhelyezése, ne legyen külső falon, hőgenerátorhoz, ablakhoz közel illetve ahol nagy forgalom van.

4. lépés: Rendszeres ellenőrzés

- Egy szenzor kivezetésével a rendszeres ellenőrzés, nem zavarja a hűtő működését az ellenőrzés.

5. lépés: Adatok visszanyerése és tárolása

21 CFR part 11 előírásainak megfelelően a mérés befejezésekor az adatok továbbítása PC-re validált szoftverrel. A file azonosított és kinyomtatható legyen.

6. lépés: Jelentés írás és megállapítások

Minimum, maximum és átlag hőmérséklet, esetleg kinetikai átlag hőmérséklet, hideg-meleg pontok meghatározása.



SZÁMÍTÓGÉPES RENDSZEREK



Számítógépesített rendszer (Computerised system)

Működési környezet

*és a köztük levő
kapcsolatok, interfész*

Alapvető követelmények:

1. Pontos és megbízható működés.
2. Mentés legyen a váratlan és nem kívánt működéstől.
3. Egyértelmű dokumentációval rendelkezzen.



SZÁMÍTÓGÉPES RENDSZEREK

Használatbavétel előtt validálni kell: (GMP Annex 11)

A számítógépes rendszer képes a kívánt *adatok pontos, következetes és megismételhető* elérésére.

A rendszerről *írásos, részletes, naprakész leírás* legyen, ami tartalmazza:

- az alapelveket,
- a célkitűzéseket,
- a biztonsági ismereteket,
- a rendszer alkalmazási körét és fő jellemzőit, az alkalmazás módját,
- milyen kölcsönhatásban áll más rendszerekkel.

Adatok beadását és módosítását csak felhatalmazott személyek végezhetik.

Adatok biztonságát fizikai és elektronikus úton kell biztosítani. Adat vesztés nem lehet!

Adatok ellenőrzése:

- hozzáférhetőség
- tartósság
- pontosság szempontjából

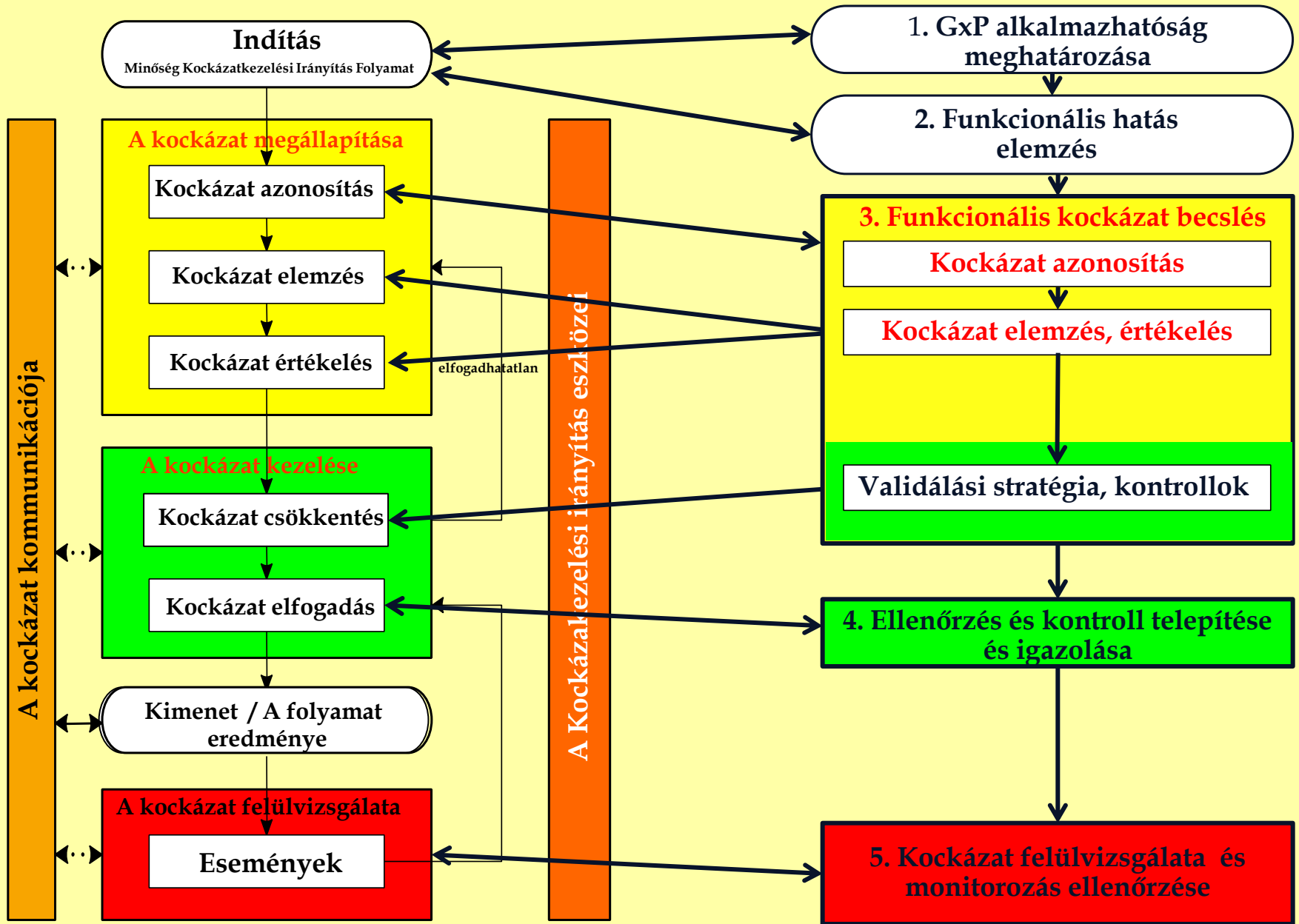
Biztonsági másolat megőrzése legalább 5 évig, ha más nemzeti előírás nincs.

Rendszer hiba, leállás és adat visszaállítási rendszerre eljárás kell.

ICH Q9

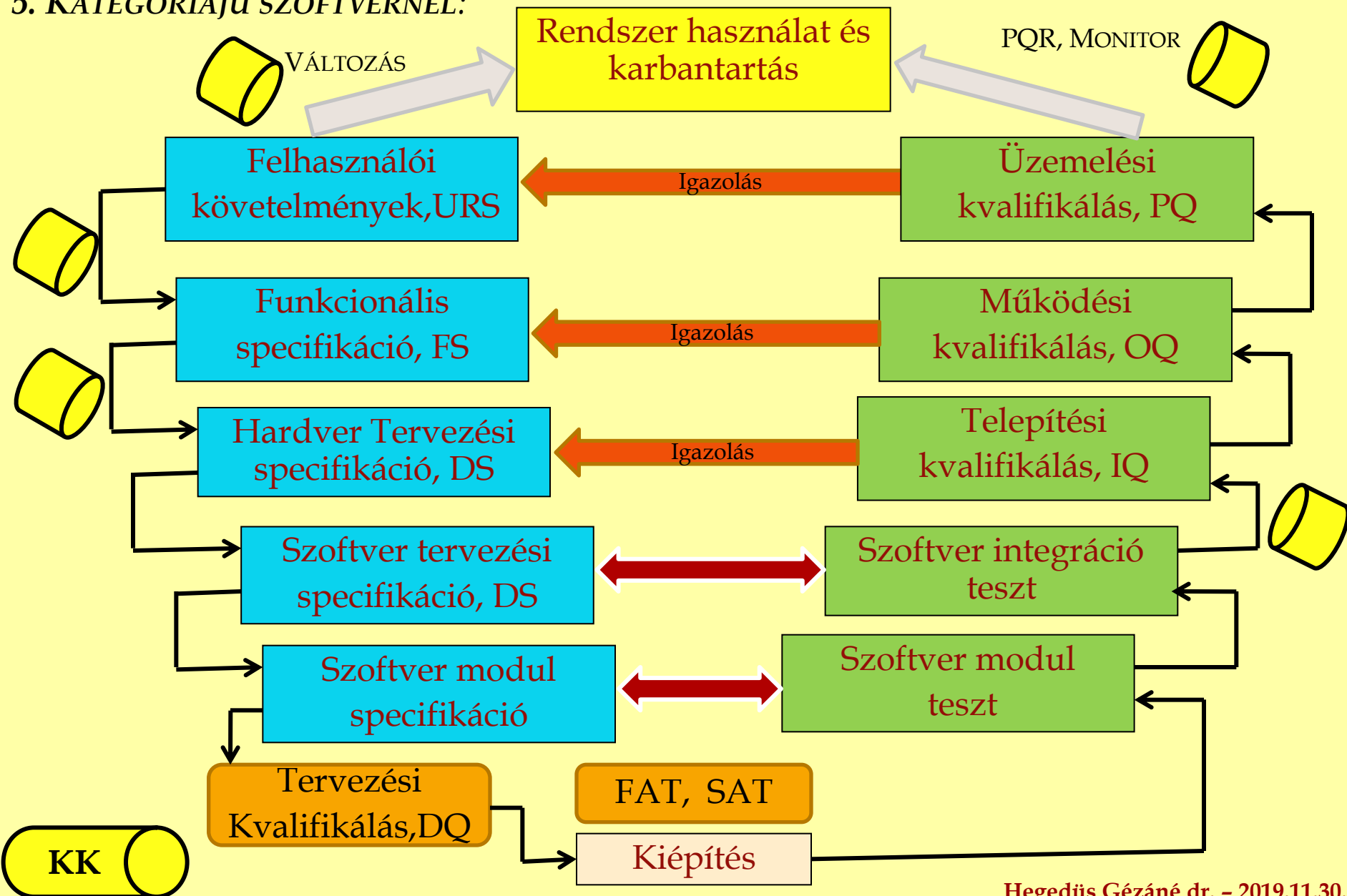
MODELL??

GAMP 5



VALIDÁLÁSI LÉPÉSEK - KOCKÁZATKEZELÉS

5. KATEGÓRIÁJÚ SZOFTVERNÉL:



GAMP 5: KOCKÁZAT KEZELÉSI FOLYAMAT

1. lépés

Kezdeti kockázat becslés és hatásuk a rendszerre

URS készítéskor vagy utána hatósági követelményeken alapul

2. lépés

A funkciók meghatározása a beteg biztonság, a gyógyszer minőség és az adat sértetlenség alapján

3. lépés

Funkcionális kockázat értékelés és az ellenőrző tesztek meghatározása

Beteg biztonság,
Termék minőség,
Adat integritás
Kockázat csökkentés

4. lépés

Az ellenőrző tesztek elvégzése és verifikálása

5. lépés

A *kockázatok felülvizsgálata* és a kontrolok monitorozása

Rendszeres
Ad hoc, változás

SZOFTVER KATEGÓRIÁK- GAMP 5

KATE- GÓRIA	ELNEVEZÉS	KULCS JELLEMZŐ	PÉLDÁK
1	Infrastruktúra szoftverek	Kereskedelmi szoftverek	Operációs rendszerek Statisztikai programok Táblázat kezelők
2	Nem használt	-	-
3	Nem konfigurálható termék	Alapbeállításokat használják, nincs egyéb konfiguráció	Kész programok (excel) Firmware (ROM-ban) Műszerek
4	Konfigurálható termék	Paramétereket be kell állítani a folyamathoz. Nem kell vevő kód, csak magát az alkalmazást használják	LIMS SCADA ERP Adatgyűjtő rendszerek
5	Egyedi, vevői alkalmazás	A kért folyamat működtetésre készült, előtte nem létezett és nem tesztelték.	Egyedi folyamatirányító Egyedi firmware Makrók

Hardver kategóriák:

1. kategória: szabványos hardver összetevők
2. kategória: egyedileg megépített hardver összetevők

Good Automated Manufacturing Practice, GAMP 5

FUNKCIONÁLIS SPECIFIKÁCIÓ KOCKÁZAT ELEMZÉS – 3. LÉPÉS

Kockázat	Kritikusság, A			Komplexitás, B
	Beteg biztonság	Termék minőség	Adat integritás	
Alacsony 3	Nincs károsodás	Nem felszabadítható	Csökkent, de az adat, nem szükséges a felszabadításhoz	Mechanikai berendezés, nem konfigurálható szoftver működteti
Közepes 2	Enyhe károsodás lehetséges	Olyan termék felszabadítása, ami enyhe károsodást okozhat	Adat felhasználva a felszabadításhoz	Konfigurálható szoftver működteti, operátor könnyen azonosítja a hibát
Magas 1	Súlyos károsodás vagy halál	Olyan termék felszabadítása, ami súlyos károsodást okozhat	Adat felhasználva a felszabadításhoz, a visszahívás nem működik	Egyedi szoftver működteti, az operátor nem tudja azonosítani a hibát

27	18	9
18	12	6
9	2	1

B

$$A = Bb + Tm + Ai$$

$$KPI = A \times B$$

Kockázati prioritás:

3-6: alacsony- nem GMP, kvalifikálás nincs

7-17: közepes - GMP, kvalifikálás kell

18-27: magas- GMP, kvalifikálás kell

3. LÉPÉS: FUNKCIONÁLIS KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS

KOCKÁZAT MINIMALIZÁLÁS

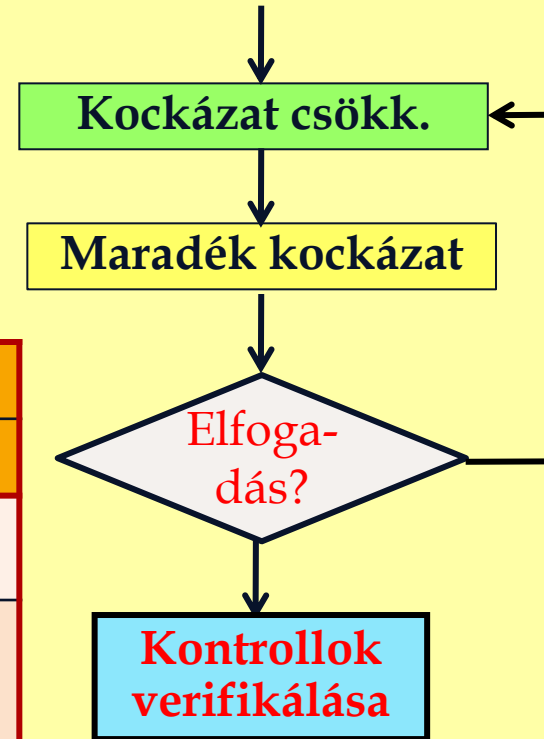
FS REF.	JAVASOLT AKCIÓ	FELÜLVIZSGÁLT			
		S	V	K	KPI
X1					
X2					

Kockázat minimalizálás (csökkentés) állhat:

- ❖ rendszer módosítás/folyamat tervezés
- ❖ újabb kontroll bevezetése vagy a vizsgálat kiterjesztése
- ❖ új SOP vagy a meglévő módosítása

Ez a szoftver kategóriától függő iteratív folyamat lehet.

**URS + FUNKCIONÁLIS SPECIFIKÁCIÓ + NYOMON KÖVETÉSI MÁTRIX
+ KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS**



**GMP 11. melléklet
5.pont !!**

4. LÉPÉS: MEGFELELŐ KONTROLLOK BEVEZETÉSE

VALIDÁLÁSI TESZTEK MEGHATÁROZÁSA, ALKALMAZÁSA

Skálázható a kockázati prioritás függvényében.

KOCKÁZATI PRIORITÁS	SZOFTVER ELEMÉK			
	1.	3.	4.	5.
MAGAS	Az alkalmazás funkcionális tesztjei	Funkcionális tesztek	Funkcionális tesztek Stressz tesztek	Kód felülvizsgálat
				Modul tesztek
				Funkcionális tesztek
				<i>Stressz tesztek</i>
KÖZEPES			Funkcionális tesztek	Kód felülvizsgálat
				<i>Modul tesztek</i>
				Funkcionális tesztek
ALACSONY				Kód felülvizsgálat
				Funkcionális tesztek

A validálás kiterjedtsége kockázat elemzésen alapul.

ADAT INTEGRITÁS

Hőmérséklet adatátviteli rendszerek:

- ❖ Rádiófrekvenciás
- ❖ Elektronikus
- ❖ GPS rendszerrel együtt
- ❖ USB port
- ❖ Nyomtatott alapú

Adat integritás:

Annak a mértéke, hogy minden adat mennyire valóságos, konzisztens és pontos az adatok teljes élelciklusában (MHRA 2015).

Nemcsak elektronikus adatra.

Adatok élelciklusa:

Adat képzés, feldolgozás, jelentés, ellenőrzés, döntésre alkalmazás, tárolás, visszahívás és végül megsemmisítés.

FELHŐ ALAPÚ ADAT SZOLGÁLTATÁS - I

Új kihívás!

Kvalifikálás:

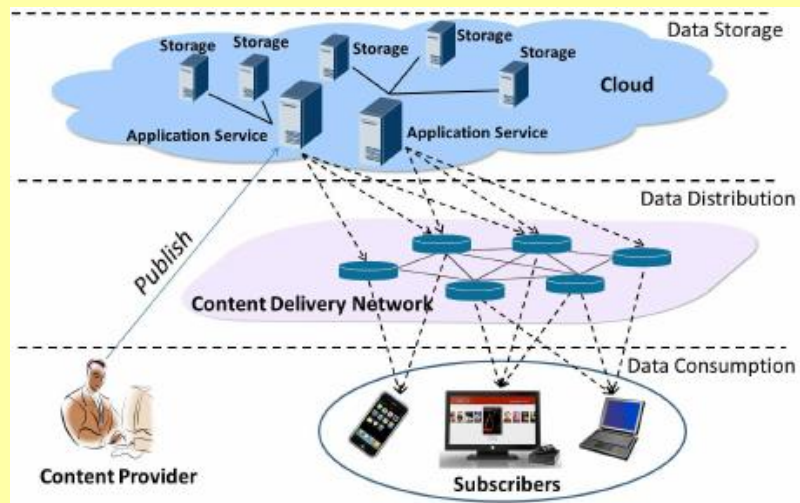
Bizalom, hogy az eszköz vagy a rendszer a lefektetett határokon belül dokumentáltan képes működni.

Validálás:

Tényeken alapul:

igazolja, hogy egy adott folyamat mindig az előre meghatározott módon és minőségi jellemzőkkel és dokumentáltan hozza létre az adatbázist.

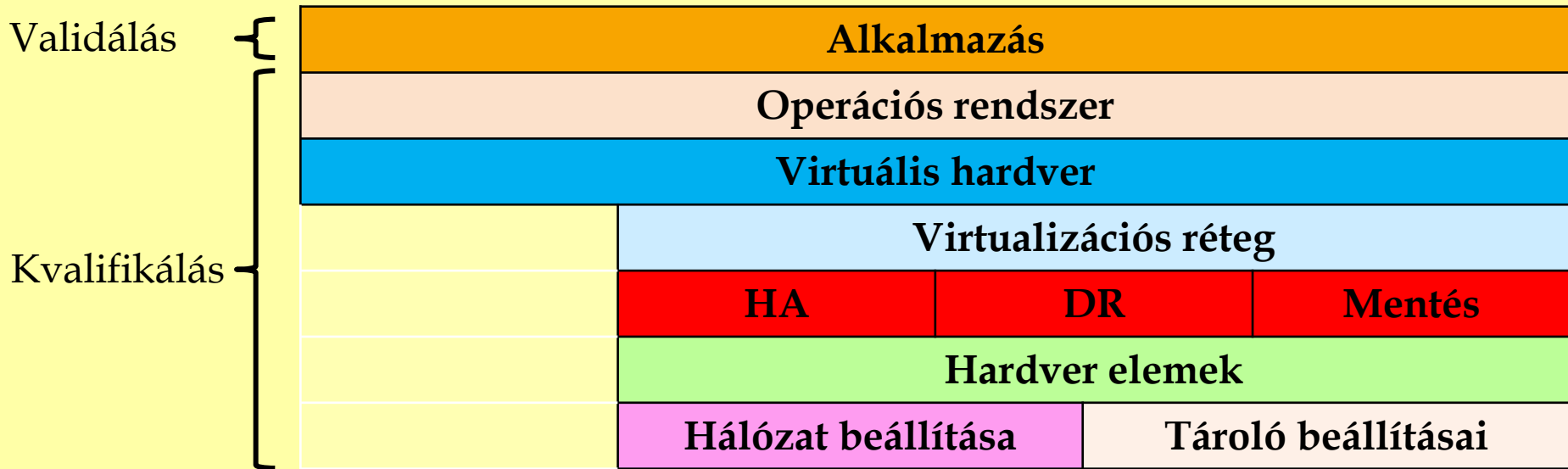
GMP 11. melléklet szerint.



FELHŐ ALAPÚ ADAT SZOLGÁLTATÁS - 2

Kvalifikálás, validálás

- ❖ Hálózati kvalifikálás
 - Fizikai eszközök IQ, OQ
 - Virtuális
- ❖ Szoftver kvalifikálás, IQ, OQ
- ❖ Ügyfél oldali kvalifikálás, IQ, OQ



SZÁLLÍTÁSI FOLYAMAT VALIDÁLÁS

EU GMP Annex 15 - 6.1 - 6.4 pont

Hatósági elvárások:

- ❑ Dokumentált *kockázat elemzés a változókra fókuszálva*
- ❑ A folyamatos monitorozás és a kritikus környezeti feltételek *teljesülésének dokumentált igazolása*

Kvalifikálás:

- szállító jármű
- raktár - tárolóhely
- monitorozó - mérőeszköz
- hűtő rendszer - aktív és passzív
- csomagolás



Verifikálás:

- IT rendszer
- Szállítási folyamat (szállítás, átmeneti tárolás, átpakolás) kockázat elemzés



Validálás:

- az egész szállítási folyamat dokumentált igazolása

GÉPJÁRMŰ KVALIFIKÁLÁS – I



1. lépés Kvalifikálási protokoll készítése, az alábbi kérdésekre legyen megfelelő válasz:

- *Milyen szabályzásnak feleljen meg?* EU GMP
- *Gépjármű park gépjárművei csoportosíthatóak?* Csoportosítás igazolása, reprezentatív gépjármű kiválasztása
- *Milyen fuvarozási módot alkalmaznak?* Hőmérséklet tartás, komplett rakományú (FTL) vagy részrakományú (LTL), egyterű vagy osztott kamrás, egyszintes vagy kétszintes rakomány optimális raktér kihasználtság
- *Milyen gyógyszert kell szállítani?* Gyógyszer érzékenység, hőmérséklet határok,
- *Milyen ellenőrzéseket tartalmaz a telepítés kvalifikálás (IQ)?* Dokumentáció és gépjármű elemeinek ellenőrzése.
- *Milyen ellenőrzéseket tartalmaz a működési kvalifikálás (OQ)?* Hőmérséklet mérők kalibráltsága, riasztási, ajtónyitási teszt, áram kimaradási teszt (kiegyenlítődési idő), hőtérkép üres gépjárműben (egyterű, osztott terű raktér!)
- *Mennyi ideig tartson a kvalifikálás?* min. 24 óra, de megbízótól függ

GÉPJÁRMŰ KVALIFIKÁLÁS - 2



1. lépés Kvalifikálási protokoll készítése (folytatás):

Eltérő hőmérsékletű osztott rakodóterek kvalifikálása:

Egyenlő elosztású rakodótereknél:

a téli-, nyári időszaknak megfelelően a különböző hőmérsékletű rakterek cseréje

Eltérő méretű rakodóterek esetén:

a ventilátor forgás irányának változtatásával termosztáttal tehető változtathatóvá a rakterek hőmérséklete

• *Milyen ellenőrzéseket tartalmaz a teljesítési kvalifikálás(PQ)?*

Hőmérséklet mérők kalibráltsága,

hőtérkép rakománnyal: minden pontban feleljen meg (első és hátsó raktér különbség)

➤ rakomány elhelyezkedése

➤ osztott tér hőmérsékletek

➤ minimális vagy rész rakomány (50-60%-ban terhelt)

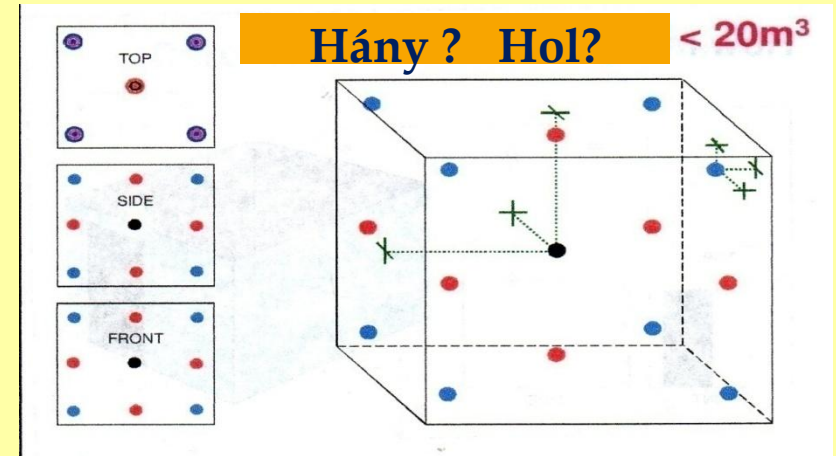
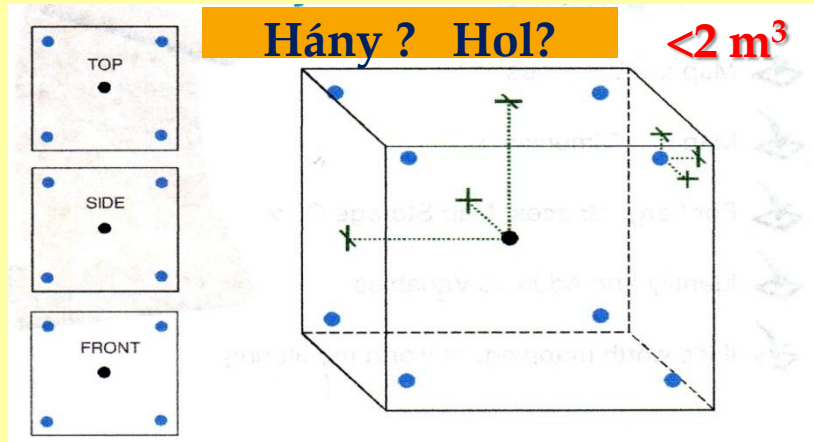
➤ 100%-ban terhelt raktér (FTL)

➤ téli-, nyári

• *Mennyi ideig tartson a kvalifikálás? Min. 24 óra vagy szállítás validálás*

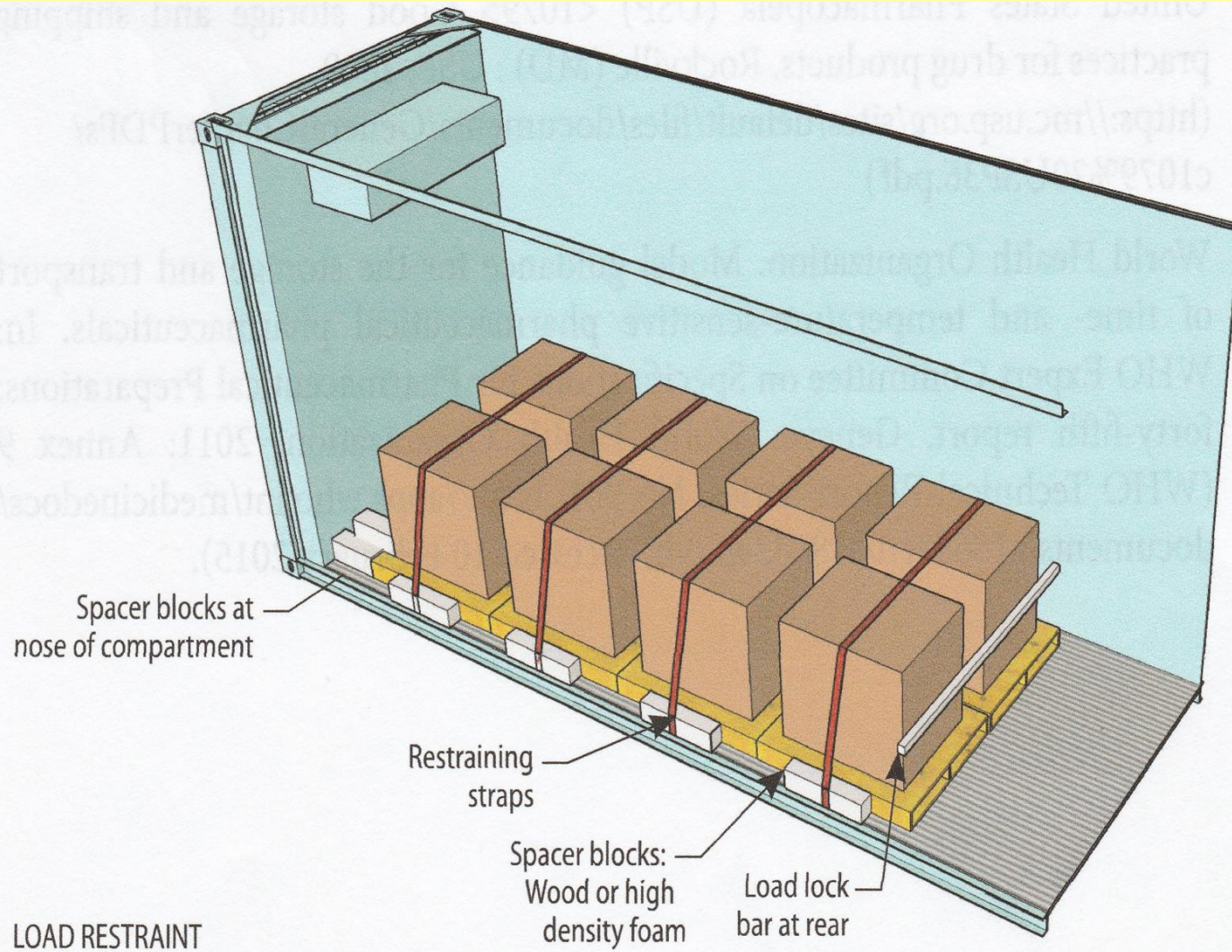
GÉPJÁRMŰ KVALIFIKÁLÁS - 3

- 1. lépés Kvalifikálási protokoll készítése (folytatás):** ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management 2011
- *Hány ponton és hol monitorozzuk?*



- *Hol monitorozzuk?* OQ üres rakodótérben, PQ rakományban és rakodótérben +1 referencia, levegő áramlás figyelembevétele!
- *Mennyi legyen a mérés időtartama?* OQ 4 óra, PQ 48 óra vagy szállítás validálás
- *Milyen legyen a hőmérséklet mintavétel gyakorisága?* OQ 5 perc, PQ az időtartamtól függ
- *A kvalifikálás vegye figyelembe a klimatikus körülményeket?* Európa téli, nyári kvalifikálás
- *Melyek az elfogadási kritériumok?* A hőmérséklet határoktól függ, megengedett eltérések a beállítási hőmérséklettől

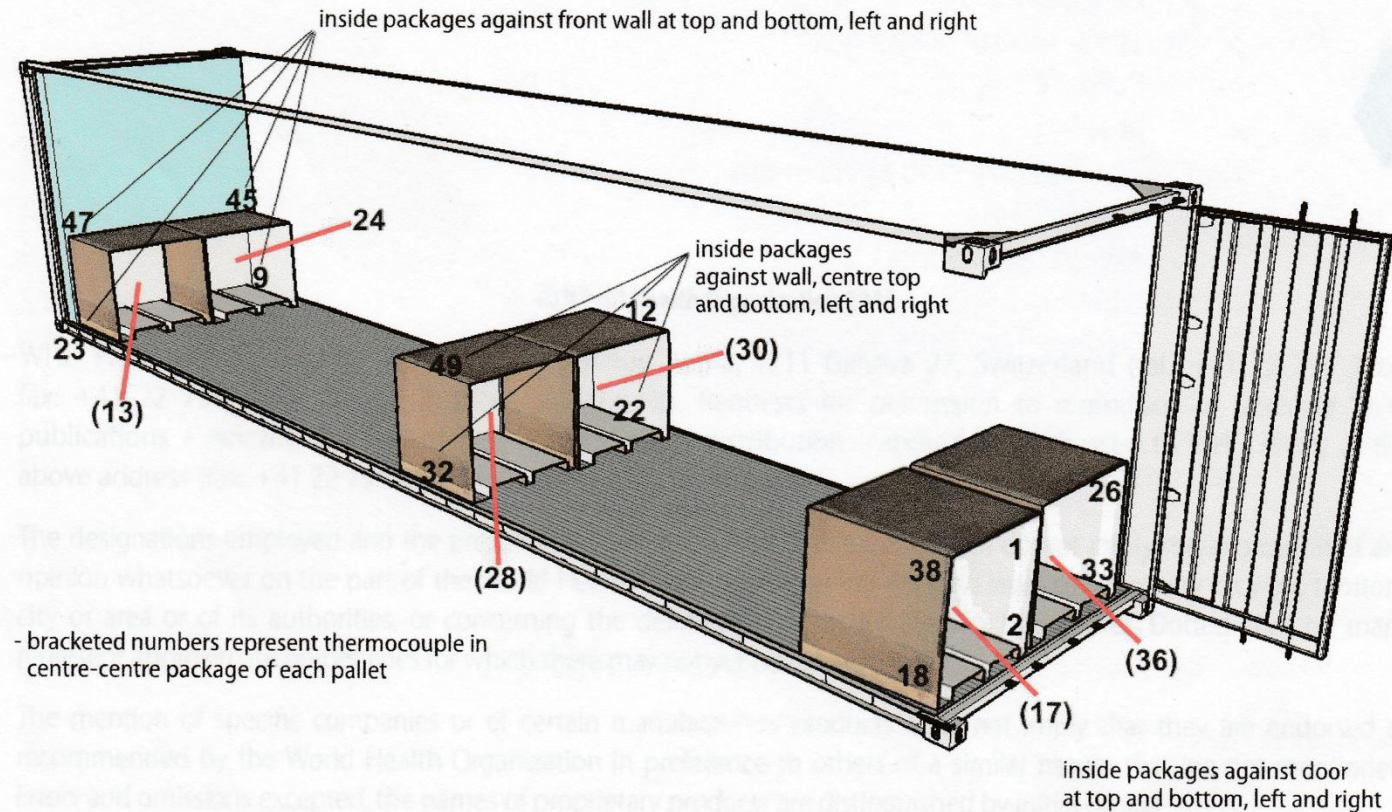
GÉPJÁRMŰ KVALIFIKÁLÁS - 4



GÉPJÁRMŰ KVALIFIKÁLÁS - 5

Figure A1.1

Example layout for monitoring a part loaded trailer



Source: Cambridge Refrigeration Technologies

GÉPJÁRMŰ KVALIFIKÁLÁS - 6



2. lépés: Berendezés és dokumentáció ellenőrzés

- *A mérőegység validált erre a célra?*
- *A szenzorok kalibráltak?*
- *Dokumentáció megfelelő?*

3. lépés: Adat regisztráló berendezés beállítása, elhelyezése

- Késési idő figyelembevételével a kezdési idő beállítás, befejezési idő, mintázási idő beállítása, azonosító rögzítése.

4. lépés: Adatok visszanyerése és tárolása

21 CFR part 11 előírásainak megfelelően a mérés befejezésekor az adatok továbbítása PC-re validált szoftverrel. A file azonosított és kinyomtatható legyen.

5. lépés: Jelentés írás és megállapítások

- Összefoglaló dokumentum
- Minimum, maximum és átlag hőmérséklet, esetleg kinetikai átlag hőmérséklet, hideg-meleg pontok meghatározása.
- A kvalifikálás minősítése.
- Újrakvalifikálás feltétele.

GÉPJÁRMŰ KVALIFIKÁLÁS - 7

IQ:

- Szállító jármű azonosítás
- Specifikáció
- Verifikálás
- Elérhetőség

OQ

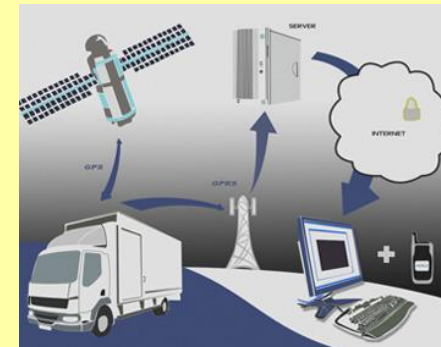
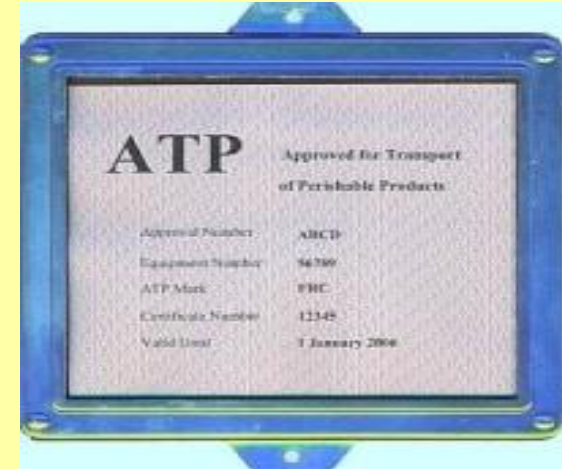
- Kalibrálás verifikálása
- Ellenőrző műszer paraméterei
- Hőmérséklet térkép:
 - üres / tele szállítóeszköz
 - rakodási konfigurációnként
 - egyedi / kettős kvalifikálási jelentés
 - áram kimaradás teszt
 - nyitott ajtó teszt
 - riasztás verifikálása
 - automatikus indítás verifikálása

PQ

- 3 rutin szállítás
- hideg-meleg időszak
- Min. - max. töltet

Csoportos megközelítés:

**Ugyanaz a szállító ugyanaz a jármű csoport:
1 jármű a csoportból teljes kvalifikálás**



SZÁLLÍTÁSI CSOMAGOLÁS VALIDÁLÁS



Csomagolás kialakítás szempontjai: MINŐSÉG MEGŐRZÉS!!!!

- *Környezet: időjárás, klíma, évszak; várható hőmérsékleti szélső értékek*
- *Gyógyszer mennyiség tároláshoz szükséges tér*
- *Csomagolás módja: együtt csomagolható termékek vagy nem*
- *Csomagolás minősítési státusza, csomagolóanyag, kritikus komponensek*
- *Címkézés*
- *Szállító tartályok validálási státusza*
- *Hőmérséklet biztosítás szükséges-e vagy sem*
- *Szállítási mód: kamion, vonat, repülő*
- *Szállítási idő maximális időtartama beleértve a vámeljárást tranzitárolást is*
- *Lopástól védeni*

Szállítási csomagolás validálás:

ASTM D4169 -09: Standard Practice for Performance Testing of Shipping Container and system

Passzív csomagolásnál jégakkuk használata!



SZÁLLÍTÁSI ÚTVONAL TERVEZÉS - KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS - I



GDP 9.2 pont:

Szállítási útvonal kockázat értékelés alapján legyen meghatározva.

Az alábbi szempontok kockázatainak vizsgálatával:

- ❖ az útvonal távolságának-, a szállítóeszköz alkalmazásának (repülőgép, vasút, hajó, közúti jármű)-, a szállítás időtartamainak (ki-berakodás, tranzit, szállítási idő, összes idő) kockázatai
- ❖ az útvonalon belüli éghajlati/szezonális különbségek (meleg, hideg) okozta kockázatok
- ❖ az útvonalon a hőmérséklet fluktuáció hatásának kockázatai



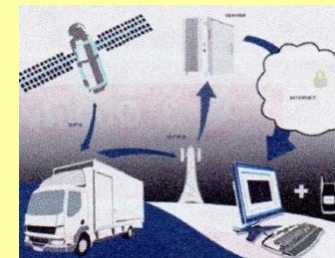
SZÁLLÍTÁSI ÚTVONAL TERVEZÉS – KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS - 2



KOCKÁZATI FORRÁSOK:

❑ Berendezések: kvalifikálni / validálni kell, hogy elkerüljük a kockázatokat

- Gyógyszer csomagolás (elsődleges, másodlagos)
- Tároló eszköz
- Szállítási konténer
- Szállítási jármű
- Monitorozó eszköz
- Adat- és kommunikációs rendszer



❑ Folyamatok: folyamatos fejlesztéssel csökkenthetők a kockázatok

- Előkészítés: tervezés, eljárások /SOP-k/ folyamat ábrák, kockázat elemzés, vészhelyzeti terv, berendezés kvalifikálás / validálás, csomagolási berendezés, export dokumentáció
- Szállítás: betárolás / kitárolás a szállító járműbe, tranzit csomópont, árukezelési folyamatok, kommunikációs folyamatok, vevői ellenőrzések / vámkezelés
- Szállítás után: a hőmérséklet vizsgálatokkal kapcsolatos feladatok, felelőségek

SZÁLLÍTÁSI ÚTVONAL TERVEZÉS - KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS - 3



KOCKÁZATI FORRÁSOK:

- Személyzet: tudás, gyakorlat fejlesztéssel csökkenthetők a kockázatok
 - **Szakt munkás:** Tudás, gyakorlat és a berendezések, folyamatok és külső faktorok megértése
 - **Szakképzetlen dolgozó:** megfelelő tudás, gyakorlat hiánya és / vagy a berendezések, folyamatok és külső faktorok megértése
 - **Rossz szereplő:** Szakképzett vagy szakképzetlen ember, aki szándékosan félrevezető és / vagy rosszul kezelő a termékeket beleértve a lopást, a hamisítást és az extrém hőmérsékleti behatást
- Külső faktorok: vészhelyzeti terv kritikus a külső faktorok kezelésére
 - Környezeti faktorok:
 - természeti katasztrófák: vihar, árvíz, bozóttűz, földrengés, vulkanikus kitörés
 - extrém hideg / meleg időjárás
 - betegségek / járványok
 - Geopolitikai faktorok: konfliktus / politikai nyugtalanság, export / import megszorítás, terrorizmus, korrupció, tiltott kereskedelem és szervezett bűnözés, kalózkodás, nukleáris / biológiai / kémiai gyengeség

SZÁLLÍTÁSI ÚTVONAL TERVEZÉS - KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS - 4



KOCKÁZATI FORRÁSOK:

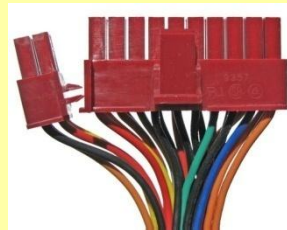
□ Külső faktorok: (folytatás)

- **Gazdasági faktorok:** hirtelen megnövekedett igény (sokk), extrém változékonyság a termék árában, késés a határon, árfolyam ingadozás, globális energia elégtelenség, beruházás csökkentés, munkaerő hiány

➤ **Technológiai faktorok:**

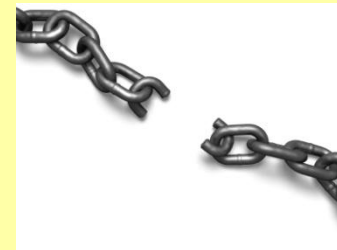
❖ **áramellátási probléma:**

- áramszünet
- túlfeszültség
- feszültség esés
- áramellátás ingadozás



❖ **információ és kommunikáció szakadás**

❖ **szállítási infrastruktúra hibái**



SZÁLLÍTÁSI ÚTVONAL TERVEZÉS – KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS - 5

Gyógyszer csoport	Útvonal	Szállító eszköz	Ellenőrzött / nem ellenőrzött (NE)	Súlyosság	Valószínűség	Kockázati szint
1	UK -UK	Kamion	ellenőrzött	2	2	4
1	UK - Belgium	Hajó	ellenőrzött	2	4	8
1	Belgium-M.o.	Repülő	NE	4	6	24
2	UK -UK	Kamion	ellenőrzött	4	4	24
2	UK - Belgium	Hajó	ellenőrzött	8	8	64
2	Belgium-M.o.	Repülő	NE	10	8	80
3	UK -UK	Kamion	ellenőrzött	2	4	8
3	UK - Belgium	Hajó	ellenőrzött	2	4	8
3	Belgium-M.o.	Repülő	NE	8	6	48

1. csoport: Külsőleges oldatok, tárolás: 5-25°C

2. csoport: Belsőleges szuszpenziók, tárolás: 15-25°C (vibráció!)

3. csoport: Liofilizátum, tárolás: 3 - 8°C (bomlás!)

SZÁLLÍTÁSI ÖSSZES KOCKÁZAT BECSLÉS

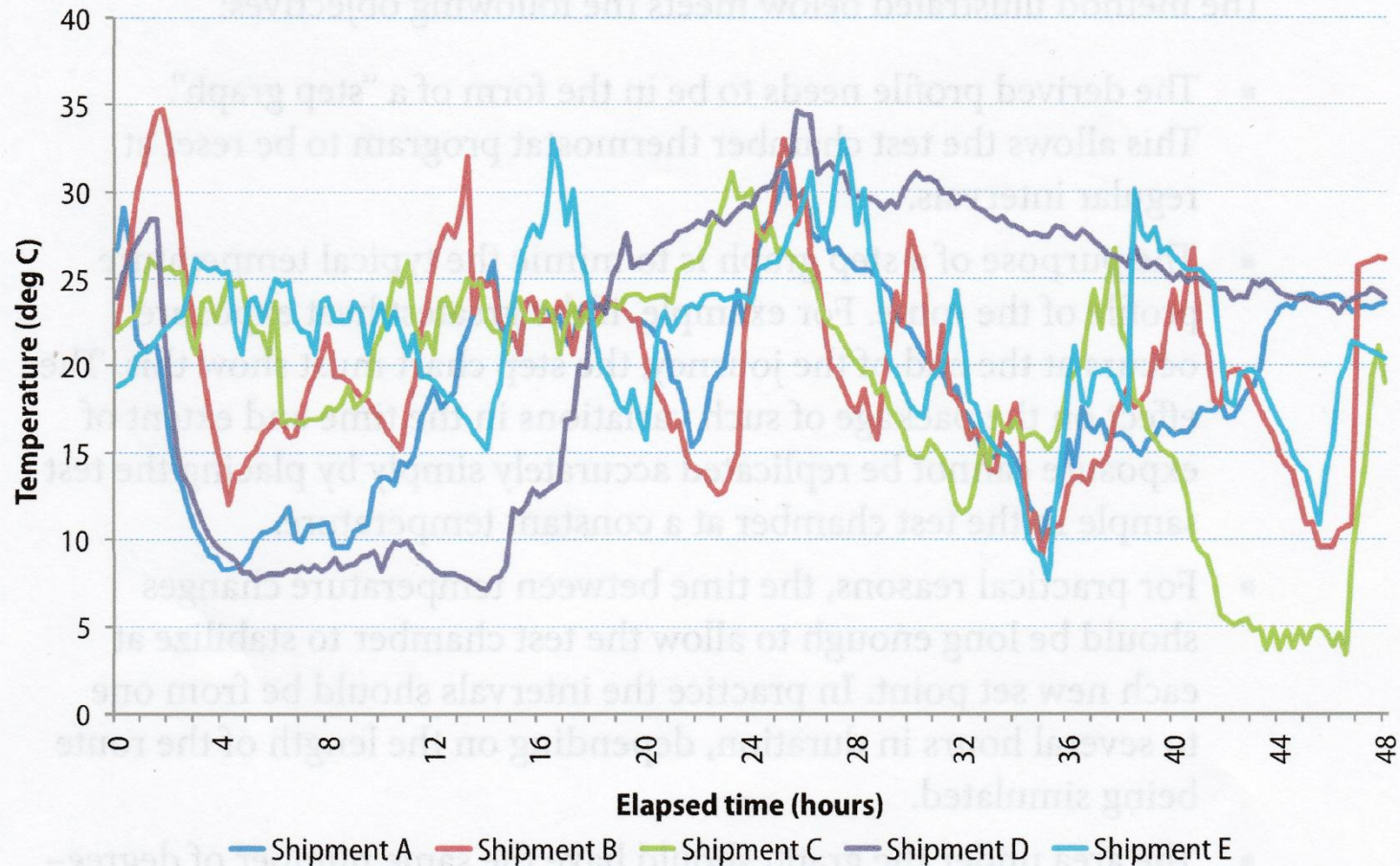
Termék minőségi kockázat	Szállítási kockázat		
	Alacsony	Közepes	Magas
Magas	Magas	Magas	Magas
Közepes	Közepes	Közepes	Magas
Alacsony	Alacsony	Alacsony	Közepes

„Worst case model” a legrosszabb szállítási időtartamnak és a környezeti körülmény(ek)nek megfelelő konfiguráció kiválasztása.

SZÁLLÍTÁSI FOLYAMAT VALIDÁLÁS - 3

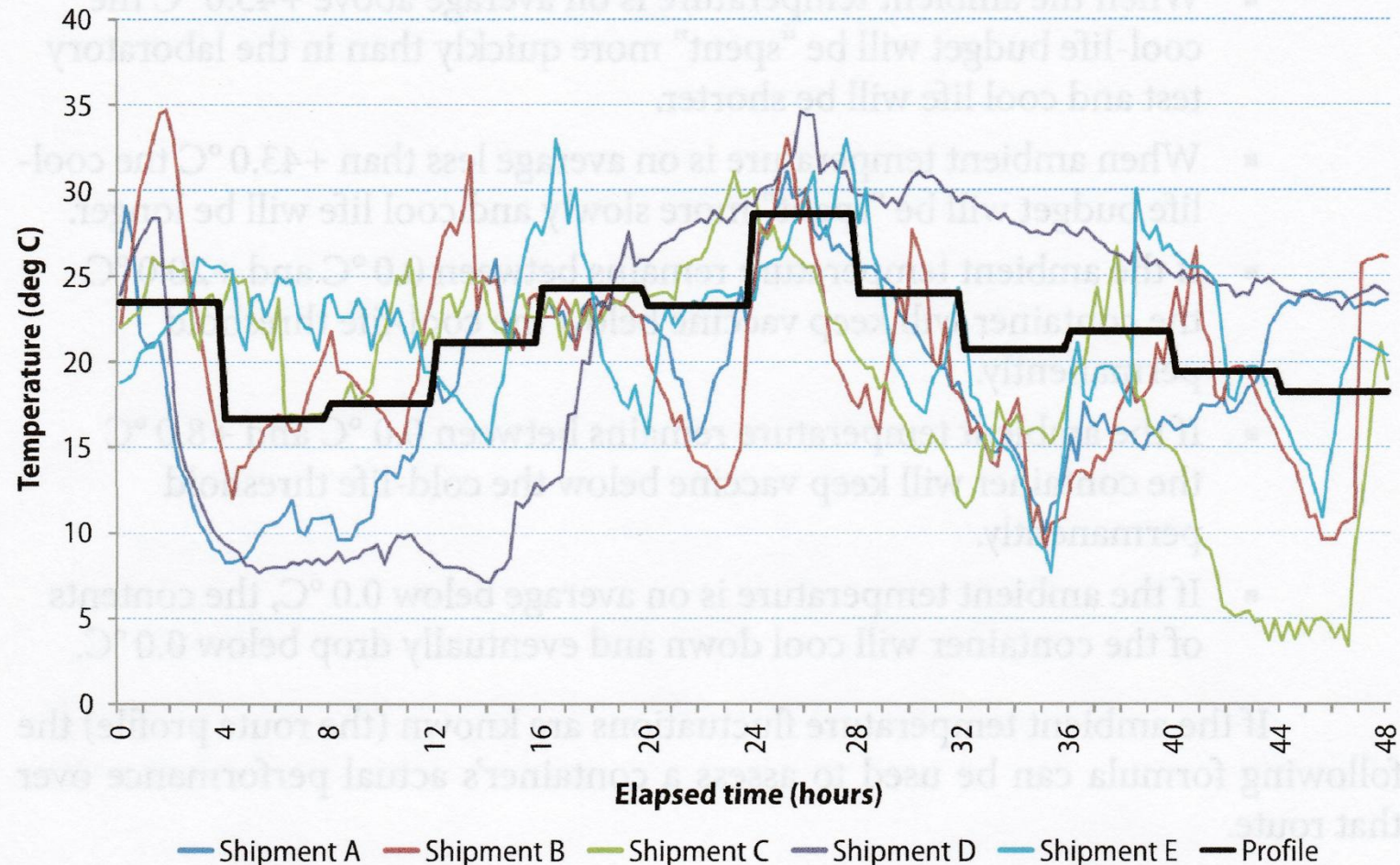
Figure 1

Example of a temperature profile graph for five shipments

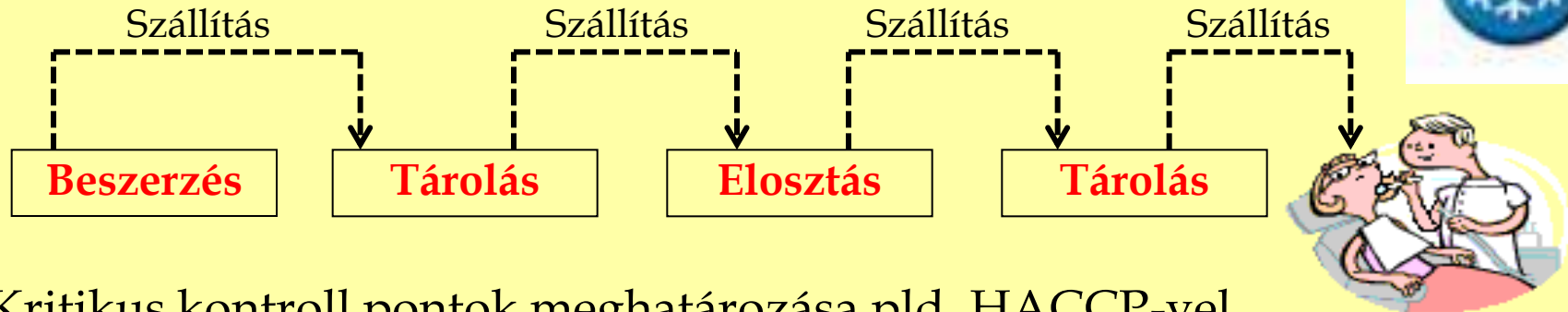


SZÁLLÍTÁSI FOLYAMAT VALIDÁLÁS - 4

Figure 2
Superimposed step graph. Degree-hours = worst case



SZÁLLÍTÁS – KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS



Kritikus kontroll pontok meghatározása pld. HACCP-vel

MŰVELET MEGNEVEZÉSE		KOCCÁZATI TÉNYEZŐ	SZABÁLYOZÓ INTÉZKEDÉS	DÖNTÉSI FA				
				1	2	3	4	KOCCÁZAT
Beszerzés	K	Szállítás elhúzódnása	Szállítási időtartam limitálása	i.	n.	i.	n.	KKP 1.1
Szállítás	K, B	Szállítási hőmérséklet be nem tartása	Validált hőmérséklet monitor Szállítási időtartam limitálása	i.	n.	i.	n.	KKP 2.1
	K	Display meghibásodás	Adattároló rendszerből előhívható	i.	n.			Nem kritikus
Tárolás	K	Helytelen tárolási , összekészítési hőmérséklet	Validálás	i.	n.	i.	n.	KKP 3.1
	K	Számítógép, szerver hiba	Párhuzamos adatkezelés, mentési szabályzat	i.	n.	n.		Nem kritikus
Elosztás	K	Helytelen összekészítési hőmérséklet	Validálás	i.	n.	i.	n.	KKP 4.1
Tárolás a fogyasztónál	K	Hőmérséklet be nem tartása	Címke, használati utasítás, megelőzés	i.	n.	i.	n.	KKP 5.1



**World Health
Organization**

KVALIFIKÁLÁS, VALIDÁLÁS SEGÍTSÉG

Model Guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products:

WHO Technical Report Series, No. 961, 2011 Annex 9

Supplement 7: Qualification of temperature controlled storage areas

Supplement 8: Temperature mapping of storage areas

Supplement 10: Checking the accuracy of temperature control and monitoring devices

Supplement 11: Qualification of refrigerated road vehicles

Supplement 12: Temperature-controlled transport operations by road and by air

Supplement 13: Qualification of shipping containers

Supplement 14: Transport route profiling qualification

Supplement 15: Temperature and humidity monitoring systems for transport operations



KÉRDÉSEK??



Köszönöm a figyelmet!

