Kvalifikálás és folyamat validálás
Folyamat validálás

Hegedüs Gézáné dr.

SE GYTK

szakgyógyszerész képzés

2019. május 25.

FOLYAMAT VALIDÁLÁS

DEFINICIÓ EU GMP 15. melléklet, 2015

Dokumentált bizonyíték arra, hogy az elfogadott paraméterek között működtetett folyamat hatékonyan és reprodukálhatóan teljesíteni tudja azt, hogy a gyártott gyógyszer megfeleljen az előre meghatározott specifikációnak és a minőségi tulajdonságoknak.

A minőségirányítás alapelvei: EU GMP 1. fejezet

A gyógyszergyártási engedély tulajdonosának biztosítani kell, hogy

- az általa gyártott termékek megfelelőek arra a célra, amire gyártották
- a forgalombahozatali engedély követelményeinek eleget tesznek
- ezen termékek nem veszélyeztetik a betegeket azzal, hogy nem kielégítő a biztonságuk, a minőségük vagy a hatékonyságuk

FOLYAMATVALIDÁLÁS ÉS EU GMP

1. Fejezet 1.8(ii) pont:

A gyártási folyamatok ***kritikus lépései és a folyamat szignifikáns változásai*** validálva legyenek.

5. Fejezet:

5.23 pont: A validálási vizsgálatok erősítsék meg a GMP–t és a végrehajtásuk meghatározott eljárások szerint történjen. Az eredmények és a konklúziók legyenek rögzítve.

5.24 pont: Új gyártási formula vagy vizsgálati módszer adaptálásnál a lépések demonstrálják a rutin folyamatok megfelelőségét. Az adott folyamat mutassa be, hogy a termék a kívánt minőséget konzisztensen eredményezi.

5.2.5 pont: A gyártási folyamat szignifikáns módosításai , amelyek hatnak a termék minőségére és/vagy a folyamat reprodukálhatóságára legyenek validálva.

5.26 pont: A folyamatok és eljárások periodikus kritikai revalidálása biztosítsa, hogy a folyamat képes marad a várt eredmények elérésére. (2015.03.01.)

Annex 15 Kvalifikálás és validálás 2015.10.01.

VALIDÁLÁS – EU GMP ANNEX 15 - 2015

Validálás

- 1. Kvalifikálás
  - létesítmény
  - rendszerek
  - berendezések
- 2. Számítógépes rendszer validálás
- Folyamat validálás
  - 3. Analitikai eljárás
  - Gyártási folyamat
  - 4. Tisztítási folyamat
  - 5. Szállítási folyamat

DQ,IQ,OQ,PQ

IQ,OQ összevonható

FOLYAMAT VALIDÁLÁS

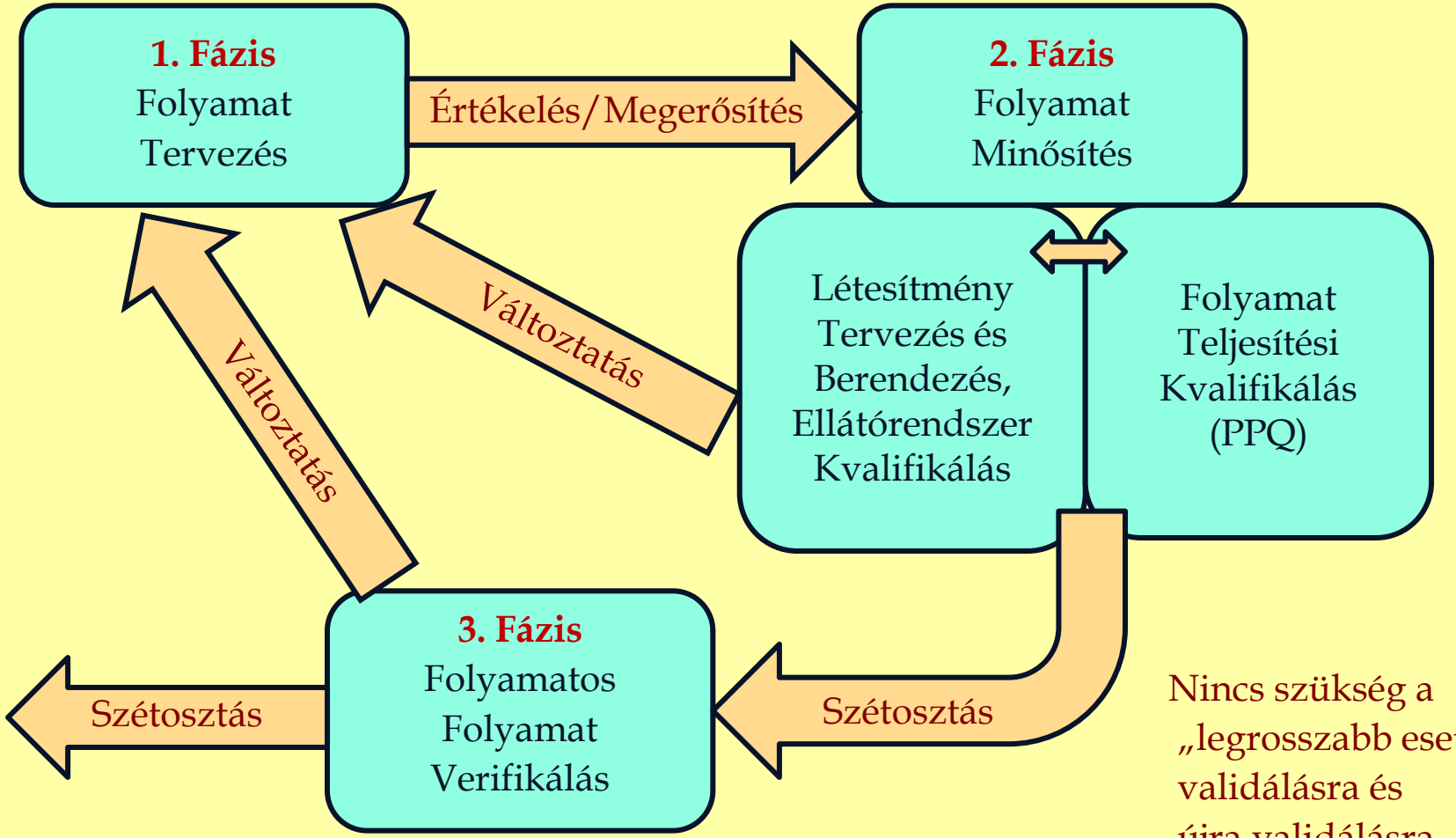
1. ***Konkurens validálás*** – kivételes, a betegnek hasznos
2. ***Tradicionális*** folyamat validálás
3. ***Folyamatos (continuous)*** folyamat verifikálás-
   - fejlesztésnél, PAT
4. ***Hybrid*** megközelítés : 2 és 3, ha van elég adat
5. ***Folyamat követő (on-going)*** folyamat verifikálás-
   a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

Életbelépett: 2015. október 1.

FDA PROCESS VALIDATION - 2011

Folyamat validálási életciklus

(EU: Folyamat fejlesztés) (EU: Folyamat validálás)



Nincs szükség a „legrosszabb eset" validálásra és újra validálásra.

FDA: Continued Process Verification- statisztika!

EA: Ongoing Process Verification

Forrás: Grace McNally, FDA Process Validation Lifecycle Approach, PDA Annual Meeting April 2011

VALIDÁLÁSI FÁZISOK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

FDA	**1. Fázis** *Folyamat tervezés*	**2. Fázis** *Folyamat minősítés*		**3. Fázis** *Folyamatos folyamat verifikálás, CPV*
	Termék& folyamat megértése, folyamat kontroll stratégia	Üzem tervezés & berendezések és szolgáltató rendszerek kvalifikálása	Folyamat teljesítés kvalifikálása PPQ	
EU Annex 15	Termék& folyamat megértése, termék jellemzők	Validálási politika, SOP-k, URS, (FAT) VMP (SAT)	Folyamat validálás (típus)	Folyamat követő folyamat verifikálás
	Folyamat paraméterek	Validálási terv, DQ		
	Kontroll stratégia	Protokollok, IQ		
	Termék specifikáció	Tesztek, OQ		

Forrás: Prasad Kanuri: Sciense and Risk Based Approach to the Process Validation
Int Journal of Pharm Sci Res 2016;7(3):914-29.doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.7(3).8914-29

AZONOSSÁGOK

1. ***Életciklus*** megközelítés
2. ***Minőség kockázat kezelés*** megközelítés - az életciklus minden fázisában
3. Tudományos alapú folyamat fejlesztés és folyamat megértés
4. A ***validálási sarzsok és minták számának igazolása*** figyelembe véve
   - a folyamat variabilitását
   - a folyamat komplexicitását
   - az eddigi gyakorlatot (folyamat ismeret, eltérések és sarzshibák száma és gyakorisága)
   - a variáció normál tartományát
5. A gyártásban biztosítani kell a korszerű ellenőrzést / szabályozást

FDA guideline	EU GMP Annex 15
az összegyűjtött adatok tartalmazzák a fontos ***folyamat trendeket*** és az ***anyagok minőségét***	***folyamat trendek*** értékelése
a teljes folyamatban a minőségi tulajdonságok ***megfelelő ellenőrzésének igazolása***	rendszeres felülvizsgálata a ***folyamatos verifikálás kiterjedtségének és gyakoriságának***
a folyamat ***képesség és stabilitás mérése és értékelése***	a folyamat ***variabilitásának és képességének értékelése***

6. Statisztika alkalmazása az elemzésben

HATÓANYAG TULAJDONSÁGAI vs TABLETTA KRITIKUS MINŐSÉGI JELLEMZŐI

Tabletta CQA	Hatóanyag tuladonságai								
	Szilárd forma	Szem-cse méret	Hig-roszkó-posság	Oldha-tóság	Ned-vesség tart.	Mara-dék ol-dószer	Szeny-nyezők	Kémiai stabili-tás	Folyási jellem-ző
Ható-anyag tart.									
Dózis egysé-gesség									
Kioldó-dás									
Bomlás ter-mékek									

Magas kockázat

Mérsékelt kockázat

Alacsony kockázat

Forrás: www.drugregulations.org

SEGÉDANYAGOK vs TABLETTA KRITIKUS MINŐSÉGI JELLEMZŐI

Tabletta KMJ	Formulálás változói				
	Szemcse méret eloszlás	MKC/laktóz arány	KKMC szint	Talkum szint	Magnézium stearát szint
Hatóanyag tartalom					
Dózisegysé-gesség					
Kioldódás					
Bomlás termékek					

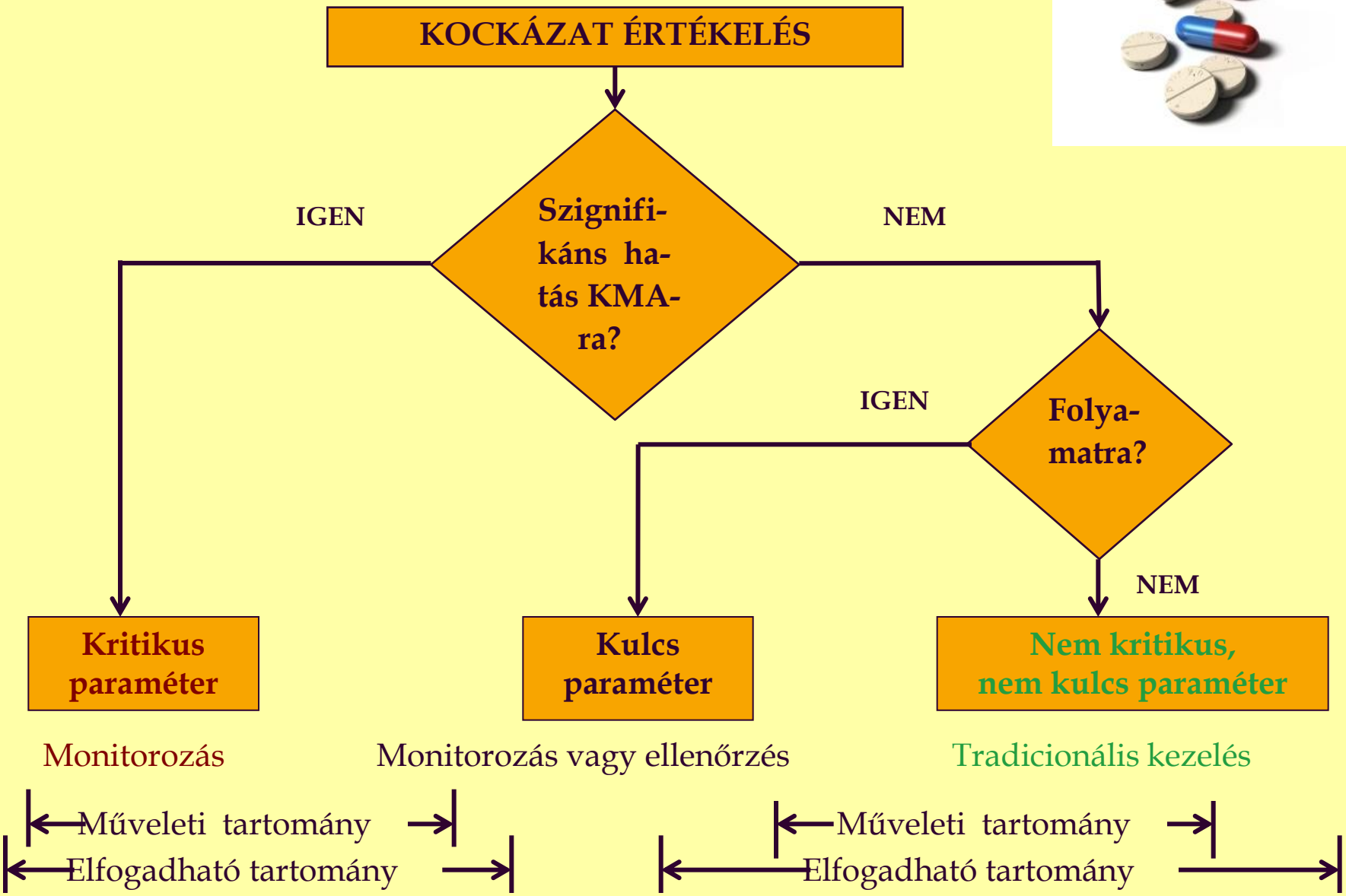
Magas kockázat | Mérsékelt kockázat | Alacsony kockázat

MKC: Mikrokristályos cellulóz

KKMC: keresztkötésű karboxi-metil-cellulóz

Forrás: www.drugregulations.org

FOLYAMAT PARAMÉTER KRITIKUSSÁG



Hatás szélesebb tartományban?

TABLETTÁZÁS vs TABLETTA KRITIKUS FOLYAMAT PARAMÉTEREI

Tabletta KMJ	Formulálás változói				
	Előkeverés – lubrikálás	Kompaktálás	Őrlés	Végső keverés – lubrikálás	Préselés
Hatóanyag tartalom					
Dózisegységes-ség					
Kioldódás					
Bomlás termékek					

Magas kockázat

Mérsékelt kockázat

Alacsony kockázat

Forrás: www.drugregulations.org

KOCKÁZAT ALAPÚ MEGKÖZELÍTÉS VALIDÁLÁSHOZ

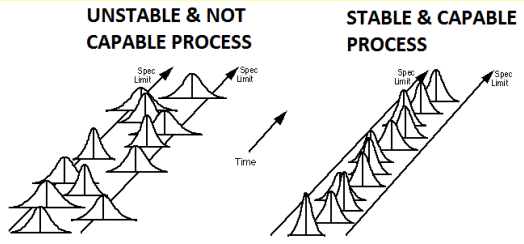
A gyógyszer fejlesztés kulcsfontosságú a folyamat kontrollok megállapításához

Gyártási kockázat értékelés

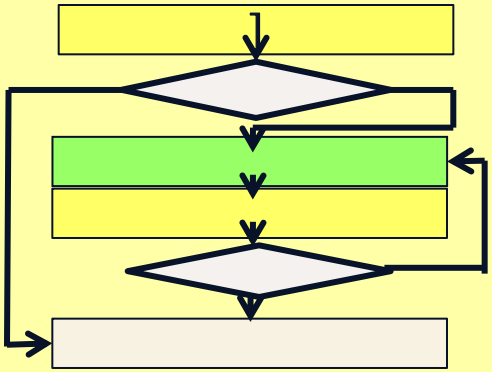
Méretnövelés és további kockázat értékelés összes CQA-ra és CPP-re

Rendszer kocká-zatok csökkentése

Gyártási folyamat stabilizált?



Rendszer minősítés befejezése és a tervezési kockázatok véglegesítése



Validált folyamat

Folyamat képesség:
CpK ≥1,33
Folyamat teljesítmény:
PpK ≥1,5

Folyamatos fejlesztés

Forrás: Good Practice Guide on Validation, ECA 1st Edition October 2012

FOLYAMAT ELEMZÉS KÖZVETLEN PRÉSELÉSES TABLETTÁNÁL

Tabletta CQA	API	Keverés és állás	Tabletta préselés és állás
Külső	Szemcseméret	Szitaméret Keverési idő Rotációs keverési sebesség	Kompressziós erő Kompresszió sebesség Előkompressziós erő
Dózis egységesség és hatóanyagtartalom	Szemcseméret és morfológia Hatóanyagtart.	Keverék homogenitása Keverési és állás idő Rotációs keverési sebesség	Kompressziós sebesség
Kioldódás	Szemcseméret és morfológia	Keverék homogenitása Keverési és állás idő Rotációs keverési sebesség	Kompressziós erő Kompressziós sebesség

KOCKÁZAT ELEMZÉS KÖZVETLEN PRÉSELÉSES TABLETTÁNÁL

PP	CQA	S	V	Belső kritikusság arány	Kontroll	K	Maradék kockázat
Prés erő	Külső	Alig	Alig	1 (alacsony)	Tbl. vastagság Automatikus: matrica adagoló és tbl. Cilinder magassága	D2 (ma-gas)	Elfogad-ható
Préselési sebes-ség	Dózis egysé-gesség	Alig	Alig	1 (alacsony)	Tbl. tömeg Automatikus: sebesség és töltési mélység	D2 (ma-gas)	Elfogad-ható

PP: Folyamat paraméter ***CQA***: Tabletta kritikus minőségi jellemző

V: Valószínűség, ***Belső kritikusság arány***: 1-5

K: Kimutathatóság, D2: folyamatra: folyamatos ellenőrzés

FOLYAMAT VALIDÁLÁS ÁLTALÁNOS KÖVETELMÉNYEI

A sikeres folyamat validálás előfeltétele a robusztus gyógyszer fejlesztés!

Hol alkalmazzunk eredeti validálást?

- ❑ új folyamatnál
- ❑ módosított folyamatnál
- ❑ az üzemi folyamat transzfernél
- ❑ folyamatban levő folyamat verifikálás alapja
- ❑ minden gyártó üzemnél, meg kell feleljen a gyógyszer
- ❑ a gyógyszer minden egyes hatáserősségénél

Hogyan alkalmazzuk az validálást?

- ❑ a sarzs méret feleljen meg a kereskedelmi sarzs méretnek
- ❑ a folyamat validálásban a gyártás és más érintett területek dolgozói vegyenek részt
- ❑ a kritikus kiindulási anyagoknak és a csomagoló anyagoknak minősített, elfogadott beszállítók legyenek
- ❑ a validálás körülményei feleljenek meg a GMP előírásainak
- ❑ a validálási adatokat a gyártási területen tárolják és legyen hozzáférhető az inspekció alatt.

EREDETI FOLYAMAT VALIDÁLÁS TÍPUSOK - I

Retrospektív validálás: MEGSZÜNT!

Konkurrens validálás:

- *KIVÉTELES* ***esetekben***, ha a beteg szempontjából szignifikánsan nagyobb az előny, mint a kockázat (azonnali és gyors közegészségügyi szükséglet, ritka betegségek)
- ***a gyártással egy időben***, a teljes validálási program befejezése előtt
- a ***döntést indokolni, dokumentálni*** kell és a meghatalmazott személynek ***jóvá kell hagyni***
- ***megfelelő adatokkal alá kell támasztani*** a döntést, hogy a gyártási tétel egységes és megfelel a követelményeknek
- a hatóságot be kell vonni az elfogadásba

EREDETI FOLYAMAT VALIDÁLÁS TÍPUSOK - 2

Tradicionális validálás:

- a készítmény ***meghatározott számú gyártási tételének rutin körülmények*** közötti előállításával a reprodukálhatóság igazolása
- a gyártási folyamatoknak , ha a tradicionális megközelítést alkalmazzuk, ahol lehet még a tanusítás előtt teljesíteniük kell ***egy prospektív validálási programot***
- a ***gyártási tételek*** illetve ***a minták számát kockázatelemzéssel*** határozzuk meg, igazolni kell, hogy a gyártási tételek száma nagy biztonsággal konzisztens gyógyszer minőséget eredményez
- ***a változók és a trendek normál tartományát*** figyelembe kell venni és biztosítani kell, hogy elegendő adat legyen az értékeléshez
- ***általában elfogadható a minimum 3 gyártási tétel*** előállítása rutin körülmények között, de ***ki kell egészíteni*** a folyamatban levő folyamat verifikálásban résztvevő további gyártási tételek adataival.

TRADICIONÁLIS VALIDÁLÁSI SÉMA
Törzskönyvi minimum követelmény

- A folyamat rövid leírása, a kritikus folyamat lépések vagy azoknak a kritikus paramétereknek az összefoglalása, amelyeket monitorozni kell a validálás során
- a készítmény felszabadítási specifikációja (hivatkozás a dossziéra)
- részletes analitikai módszerek (hivatkozás a dossziéra)
- gyártásközi ellenőrzések a javasolt elfogadási kritériumokkal
- kiegészítő vizsgálatok, amelyeket alkalmazni akarnak
- mintavételi terv- hol, mikor és hogyan veszik a mintát
- az eredmények dokumentálási és értékelési módjainak részletezése
- javasolt idő keret

A validálást követően a meghatalmazott személy által jóváhagyott validálási jelentés tartalmazza a következő információkat:

- a sarzs analitikai adatait
- a műbizonylatot
- a sarzs gyártási bizonylatait
- az eltérő eredmények, a módosítások és a változások jelentéseit indoklással
- konklúziókat

Szignifikáns eltérést azonnal jelenteni kell a hatóságnak!

Forrás: Guideline on process validation for finished product-information and data to be provided in regulatory submission EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016

EREDETI FOLYAMAT VALIDÁLÁS TÍPUSOK - 3

Állandó (continuos) folyamat verifikálás:

- ha a ***gyógyszer fejlesztés QbD megközelítéssel*** történt, azaz tudományos alapon történt és a kialakított kontroll stratégia a gyógyszer minőség nagyfokú biztonságát garantálja, akkor a folyamatos folyamat verifikálás alternatív módszerként alkalmazható
- meg kell határozni a ***folyamat verifikálásának módszerét***
- a ***tudományos alapú kontroll stratégia*** tartalmazza a kiindulási anyagok minőségi jellemzőinek, a CQA–k és a CPP-k ellenőrzését
- a kontroll stratégiát ***rendszeresen felül kell vizsgálni,*** ehhez alkalmazható a PAT és a statisztikai módszerek
- meg kell határozni és igazolni kell a ***szükséges gyártási tételszámot.***

Hibrid megközelítés:

- a ***tradícionálási és folyamatos folyamat verifikálás együttesen*** akkor alkalmazható, ha a gyógyszerre és a folyamatra vonatkozóan tekintélyes ismeret áll rendelkezésre, amit az addigi gyártási tapasztalatokból és a sarzs adatokból gyűjtöttek össze.

ÁLLANDÓ FOLYAMAT VERIFIKÁLÁSI SÉMA
Törzskönyvi minimum követelmény

Tartalmazza a monitorozás leírását:

- az on-line/inline/at line monitorozás részleteit, beleértve a vizsgálati paramétereket, a mintaszámot, a mintavétel helyét és a monitorozás gyakoriságát
- az analitikai módszerek részletes leírását
- az elfogadási kritériumokat
- az információkat/adatokat, beleértve ha van a statisztikai modellek információit vagy a meghatározásra használt eszközöket, amikor a folyamatos folyamat verifikálás adatai támogatják a folyamat képességet és kontrollokat, hogy kereskedelmi méretben reprodukálható gyógyszert állítsanak elő
- ha tervezési teret alkalmaznak, meg kell adni hogyan fogja a monitorozás biztosítani a tervezési tér verifikálását.

Forrás: Guideline on process validation for finished product-information and data to be provided in regulatory submission EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016

TERVEZÉSI TÉR VERIFIKÁLÁS
Törzskönyvi követelmény

Ha a tervezési teret

- a fejlesztési fázisban határozták meg és
- nem mutatták be a skála függetlenséget és
- tradicionális folyamat validálást alkalmaztak,

akkor a tervezési tér verifikálása szükséges lehet.

A tervezési téren belül a NMT elmozdulásának mértékétől vagy a tervezési tér új területének ismeretlen vagy nagyobb kockázataitól függően a verifikálási protokoll tartalmazza a minőségi jellemzőket, a folyamat paramétereket, de nem tartalmazza a rutin kontrollokat.

Nem szükséges a teljes tervezési teret vagy a széleit verifikálni.

Forrás: Guideline on process validation for finished product-information and data to be provided in regulatory submission EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016

HAGYOMÁNYOS GYÓGYSZER FOLYAMAT VALIDÁLÁSA

Hagyományos gyógyszer: kifejlesztése a múltban (1930-1950) történt, de még forgalomban van.

GMP Annex 15 5.6 pont:

A hagyományos gyógyszer üzemi átadásnál a gyártási folyamat és az ellenőrzéseket meg kell feleltetni a forgalomba hozatali engedélynek és A gyógyszer típusra vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeztetés érvényben levő standardjainak.

Ha szükséges a variációkat a hatósággal engedélyeztetni kell.

Felül kell vizsgálni a régi törzskönyvi dossziét, a teljesség igénye nélkül a szempontok:

- volt-e fejlesztés, pilot sarzsból méretnövelés?
- ismeretes-e az interakció a segédanyagok és a hatóanyagok között?
- minden minőségi jellemző specifikált-e? szemcseméret? Oldószer maradék?
- a gyártási folyamat lépéseit tartalmazza-e?
- folyamat validálás volt-e?
- stabilitási vizsgálat teljes-e? kinyitás után? felhasználási stabilitás?

TECHNOLÓGIA TRANSZFER - FOLYAMAT VALIDÁLÁS MODELL

Folyamat megértés

- Gyógyszer tervezés
- Folyamat/ CCP/kockázat értékelés
- Történeti teljesítmény
- Berendezés tervezés
- Karakterizálás

Foly. megbízhatóság

- Elfogadott tartomány/ NMT
- PPQ előfeltétel
- PPQ
- Kockázat értékelés verifikálás
- Change kontroll

Folyamat monitor

- Folyamatos fejlesztés
- Kockázat értékelés verifikálás

Forrás: Bikash Chatterjee-Mark Mitchell: A Framework for Technology Transfer to Satisfy the Requirements of the New Process Validation Guidance:Part 1, Pharmaceutical Manufacturing Apr 25,2012

EREDETI FOLYAMAT VALIDÁLÁS TÍPUS KIVÁLASZTÁSA

Példa

Blisterezés CPP:
- Zárási idő
- Zárási nyomás
- zárási hőmérséklet

Bliszterezés CQA:
- Szorosság
- Azonosság

CPP-re sok adat van pld. 6/óra vagy 1/100 sarzsonként

CQA-ra kevés adat van pld. szorosság 1/1000, Azonosság 1/sarzs

CPP folyamatos verifikálás

CQA tradicionális validálás

Hibrid validálás

Állandó verifikálás CPP
CQA teszt csökkenthető
Folyamat megbízhatóság:
→ kevesebb letiltás
→ kevesebb reklamáció
→ kevesebb átdolgozás
→ kevesebb CQA tszt

→ kevesebb költség
→ magasabb minőség

Forrás: Dr.Thomas Sneppe, Manufacturing Process Validation on the Move
Annex 15 Conference, 25-26 November 2015, Berlin, Germany

FOLYAMAT VALIDÁLÁS ÉLETCIKLUS MEGKÖZELÍTÉS

A FOLYAMAT VALIDÁLÁS NEM EGY EGYSZERI ESEMÉNY!

A gyógyszer minőségén és a beteg biztonságán alapul.	A folyamat ismert?	A változók ismertek?	A konfidencia intervallum mikor érhető el?	Hogyan történjen? Mennyi ideig tartson?
Specifikálás.		Megvalósítás.	Működtetés.	
Folyamat megértés	**Folyamat tervezés**	**Folyamat validálás**	**Keresedelmi gyártás**	**Monitorozás, fejlesztés**

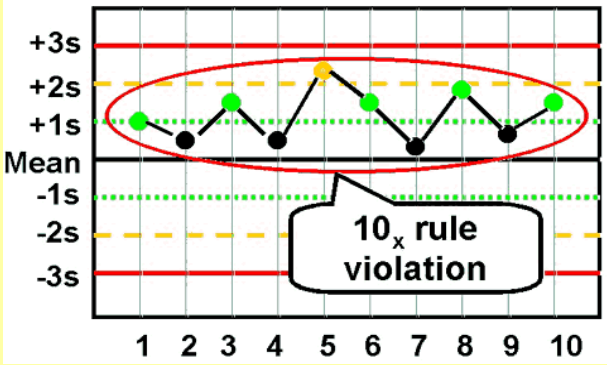
Kockázat értékelés

Változás kezelés

CQA követelmények	Változó paraméterek Kontrol stratégia	IQ,OQ, PQ	Folyamat követő verifikálás A problémákra válasz Folyamat fejlesztés

FOLYAMAT ÁLLANDÓ VERIFIKÁLÁS A- I

- *Folyamatos értékelés*: minden egyes sarzsnál, in-line, at-line, out-line adatok
- *Trend analizis*: egymást követő sarzsoknál: figyelmeztető és elfogadási határok vagy szórás határok szabályok! Westgard!
- *Folyamat képesség értékelés*:



Jellemző súlyosság	PpK < 1	1,0 ≤PpK < 1,5	PpK > 1,5
Nagy	Kivizsgálás	Kivizsgálás	SZCS és MB
Közepes	Kivizsgálás	SZCS és MB	SZCS lezárás
Csekély	SZCS és MB	SZCS lezárás	SZCS lezárás

SZCS: Szakértői csoport

MB: minőségbiztosítás

FOLYAMAT ÁLLANDÓ VERIFIKÁLÁS A- 2

		Monitorozás sarzsonként?		Statisztikai felülvizsgálat gyakorisága			
		Igen	Nem	Havi	3 havi	Évi	Nincs
Kritikus folyamat paraméter, CPP	Nagy kock.	X		X			
	Közepes kock.	X			X		
	Csekély kock.		X				X
Nem CPP	Kulcs param.	X			X	X	
	Nem kulcs p.		X				X
Kritikus minőségi jellemző, CQA	Nagy kock.	X		X			
	Közepes kock.	X			X		
	Csekély kock.		X				X
In-process control			X		X		
Teljesítmény jellemző	Kulcs param.	X			X		
	Nem kulcs p.		X				X

Forrás: Mark Mitchell: Determining Criticality Process parameters and Quality attributes Part III: Process control Strategies Criticality throughout the Lifecycle, internation Biopharm.com March 1,2014

A VALIDÁLT ÁLLAPOT FENNTARTÁSA - CHANGE CONTROL

Elfogadott változatás

FUNKCIÓ HATÁS ELEMZÉS

Alacsony kockázati osztály Kis változtatás	Közepes kockázati osztály Jelentős változatás	Magas kockázati osztály Kritikus változtatás
Nem befolyásolja a validált állapotot, *nincs újra validálás*	Befolyásolja a validált állapotot, *részleges újra validálás*	Befolyásolja a validált állapotot, *teljes újra validálás*

Minden esetben ellenőrizni kell, hogy a változtatás generál e újabb kockázato(ka)t !!!

FOLYAMAT VALIDÁLÁS CÉLJA

A folyamat validálás igazolja, hogy a kontrol stratégia megfelel a tervezett folyamatnak és a gyógyszer minőségének nemcsak a validálási sarzsban, de a jövőbeni kereskedelmi sarzsokban is.

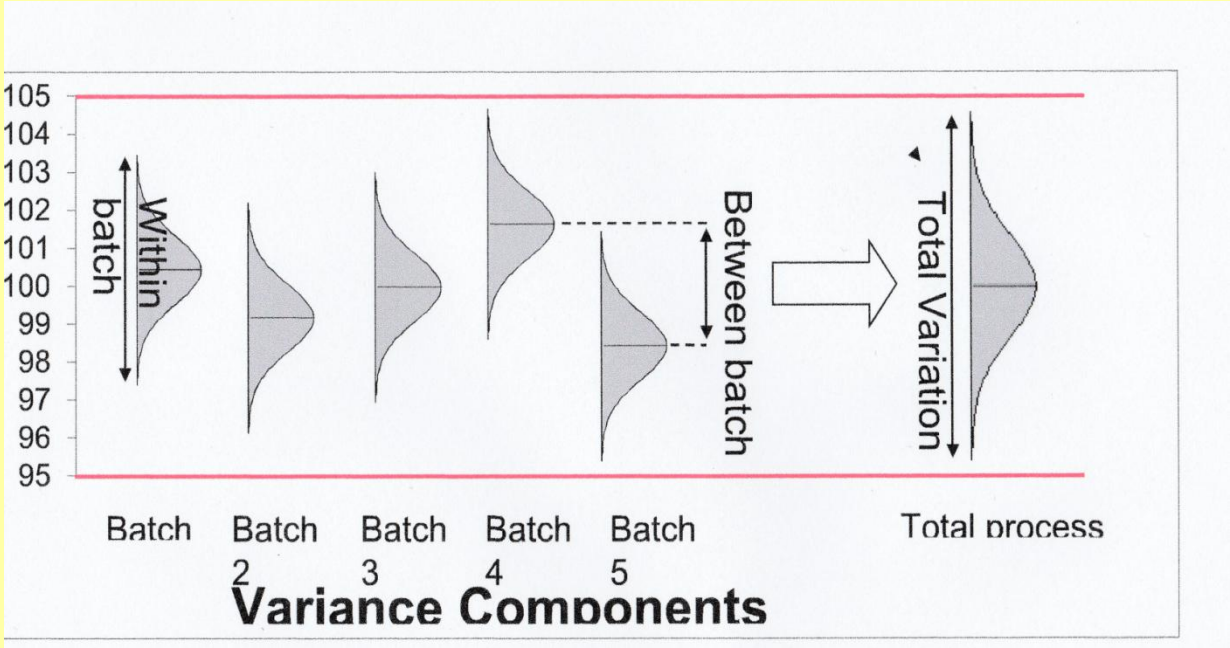
Demonstrálni kell a

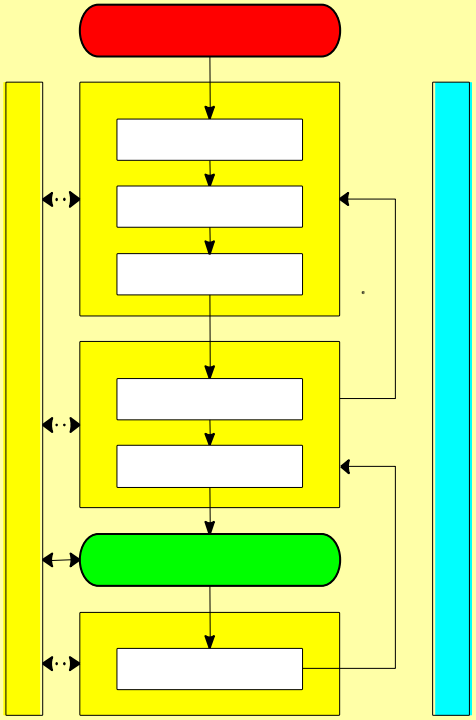
a) homogenitást egy sarzson belül

b) a konzisztenciát a sarzsok között

Módszer: kockázat elemzés alapú

statisztikai alapú





STATISZTIKAI ALAPÚ FOLYAMAT VALIDÁLÁS

A statisztika a folyamat validálás hatósági megfelelőségének az eszköze.

Hol alkalmazzunk statisztikát?

- Hogyan határozzuk meg az elfogadási határokat?
- Hogyan határozzuk meg a validálási sarzsok számát?
- Hogyan becsüljük meg a sarzsok közötti és a sarzson belüli variációt?
- Hogyan alakítsuk ki az effektív mintavételi tervet? AQL
- Hogyan vizsgáljuk az adatok trendjét, hogy biztosítsuk a folyamat követő folyamat verifikálást?

Gyakori kérdések:

- Szükséges teljesen integrált IT? Nem, de a minimum egy telepített adat értékelő szoftver.
- Szükséges statisztikus? Nem, de minimum a statisztikai tudás, ismeret.

HOMOGENITÁS A SARZSON BELÜL

Konfidencia intervallum:

A statisztikai sokaság paramétere (várható érték, átlag) milyen intervallumban van adott valószínűséggel (általában 95% megbízhatósági szint =0,05 alfa- érték). Növelhető a mintaszámmal.

Tolerancia intervallum:

A statisztikai sokaság adott része milyen intervallumban van adott biztonsággal? (90 %-95% -99%)

$$KI = \bar{X} \pm \frac{t \times s}{\sqrt{N}} \quad \text{és} \quad TI = \bar{X} \pm k \times s$$

Példa:

Kocká-zat	Hiba	Konfi-dencia	Toleran-cia
Magas	Kritikus	97%	99%
Közepes	Jelentős	95%	95%
Csekély	Kicsi	95 %	90 %

Példa:

10 tabletta hatóanyagtartalom egységességének átlaga: 99,1%, a standard deviáció: 2,6%.

Értelmezés:

99% biztonsággal mondhatjuk, hogy a tabletták 99 %-ának ***hatóanyagtartalom egységessége*** 80,6 % és 117,6 % között lesz

és 99% biztonsággal mondhatjuk, hogy a ***sarzs átlag valódi értéke*** 96,4 % és 101,8% között lesz.

KONZISZTENCIA A SARZSOK KÖZÖTT

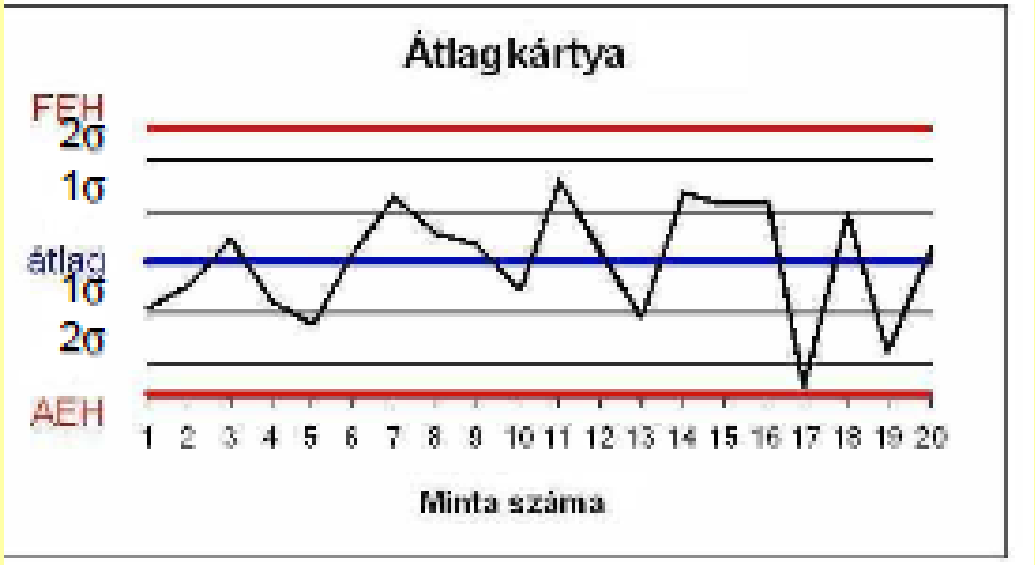
***Minimum 3 egymást követő sarzs feleljen meg a specifikációnak*!**

Ha 1 sarzs felel meg a specifikációnak, az véletlen esemény (incidence),
Ha 2 sarzs felel meg a specifikációnak , az egybeesés (coincidence)
Ha 3 sarzs felel meg a specifikációnak, az konzisztens (consistence)!

A sarzsok közötti konzisztencia igazolására meg kell hatásozni a validáláshoz szükséges sarzs számot.

Konzisztencia igazolási módszer:

- kontroll kártya sarzsszámokra is használható



SARZS SZÁM MEGHATÁROZÁSA - I

A keverési folyamat kritikus paraméterei (variációi):

- 4 műszakban dolgoznak
- a hatóanyagot 4 beszállítótól vásárolják

A sarzsszám meghatározáshoz alkalmazható táblázat:

Műszak	1. beszállító	2. beszállító	3. beszállító	4. beszállító
1. A	2	3	4	5
2. B	3	4	5	6
3.C	4	5	6	7
4.D	5	6	7	8

Ha a gyártó 3 műszakban dolgozik és 2 beszállítót alkalmaz, akkor 5 sarzs kell a keverési folyamat validáláshoz.

Ez nem statisztikai alapú, hanem kockázat alapú meghatározás.

SARZS SZÁM MEGHATÁROZÁSA - 2

A gyártási folyamat minősítésének utolsó lépése a folyamatra vonatkozó ***összes maradék kockázat*** meghatározása.

A validálási sarzsszám meghatározása maradék kockázat alapján:

Maradék kockázati szint	Becslés alapja	Validálási sarzsszám
Magas (4)	Összes faktor közepes kockázatú vagy néhány (2-3) faktor magas kockázatú	10
Közepes (3)	Közepes kockázatú több faktor vagy 1 faktor magas kockázatú	5
Alacsony (2)	Néhány (2-3) közepes kockázatú és a többi alacsony kockázatú	3
Minimális (1)	Összes faktor alacsony kockázatú és PAT alkalmazása)	1-2

SARZS SZÁM MEGHATÁROZÁSA - 3

Sarzsszám meghatározás a gyártási folyamat a betegre hatása alapján:

Kritérium rendszer

Kockázati szint	Hiba	Meghatározás	Sarzs szám
Magas	Kritikus	Életveszélyt vagy halált okozhat	7
Közepes	Jelentős	Ideiglenes vagy állandó károsodást okozhat, ami gyógyszeres kezelést igényel	5
Alacsony	Csekély	Kis károsodást, nyugtalanságot vagy kellemetlenséget okozhat, ami gyógyszeres kezelést nem igényel	3

Mintaszám meghatározásnál is használható!

SARZS SZÁM MEGHATÁROZÁSA - 4

Bracketing (összekapcsolás) megközelítés alkalmazható sarzsszám csökkentésre:

- azonos létesítményen belül az egyik üzemből a másik üzembe a gyártás áttelepítésekor
- azonos gyógyszernél különböző hatáserősség, különböző sarzsméret, különböző kiszerelési méret/típus

Alapelve:

Csak a szélső típusokat (worst case) ellenőrzik, a középsőket nem.

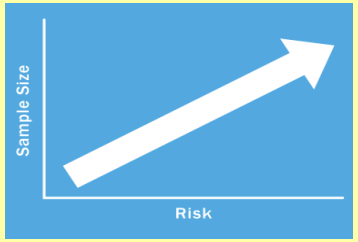
	Hatáserősség és sarzs szám								
Kiszerelés típusa	50 mg			75 mg			100 mg		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Blister	X	X	X	0	0	0	X	X	X
HDPE /30	X	X	X	0	0	0	X	X	X
HDPE/100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HDPE/500	X	X	X	0	0	0	X	X	X

X : tesztelés 0: nincs tesztelés

MINTA SZÁM MEGHATÁROZÁSA - I

Nem ártalmassági vizsgálatnál a kockázat alapú elfogadáshoz tartozó mintaszám:

Alacsony kockázat		Közepes kockázat		Magas kockázat	
Csökkentett		Normál		Szigorított	
Sarzs méret	Minta méret	Sarzs méret	Minta méret	Sarzs méret	Minta méret
1-5	1	1	1	1	1
6-13	2	2-4	2	2	2
14-24	3	5-6	3	3-4	3
25-41	4	7-11	4	5-6	4
42-50	5	12-20	5	7-8	5



Forrás: Guideline for Sampling in the Commercial-Grade Item acceptance Process Table 2-1

MINTA SZÁM MEGHATÁROZÁSA - 2

Ártalmassági vagy drága vizsgálatnál a kockázat alapú elfogadáshoz tartozó mintaszám AQL alapon normál eloszlásnál:

Kockázat	Hiba	AQL
Magas	Kritikus	4.0
Közepes	Jelentős	6.5
Alacsony	csekély	10.0

C=0 (nulla hiba) esetén: Példa

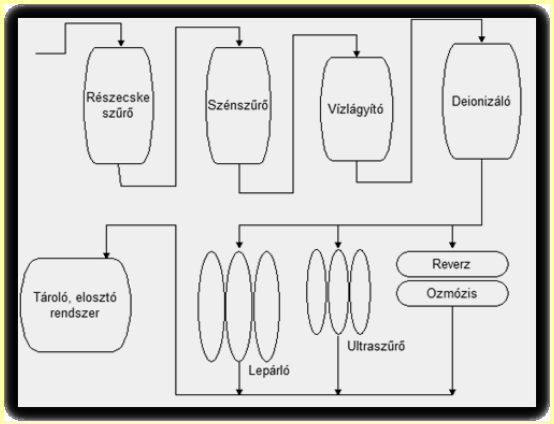
Sarzs méret	4.0	6.5	10.0
1-8	3	3	3
9-15	3	3	3
16-25	3	3	3
26-50	7	5	3
51-90	8	5	4
91-150	9	6	5
151-280	10	7	6

MINTAVÉTELI PONTOK MEGHATÁROZÁSA

Vízkezelő rendszer:

OQ minden mintavételi ponton

PQ kockázatelemzéssel



Egység	Kockázat azonosítás			Kockázat értékelés			Kockázat kezelés			
	Hiba mód	Hatás	Ok	S	K	KSZ	csökken-tés	K	Kockázat verifikálás	Elf. K
Vízlá-gyító	Nem csökkenti a szeny-nyezőket	Nincs minta	Ismeret-len a mintázá-sig	J	J	J	TOC, vez.kép., UV adatok	J	PQ és rutin mintavétel	A
RO	„	„	„	K	M	J	„	A	„	A
Hálózat fertőtle-nítés UV	„	„	„	K	M	M	„	M	„	A

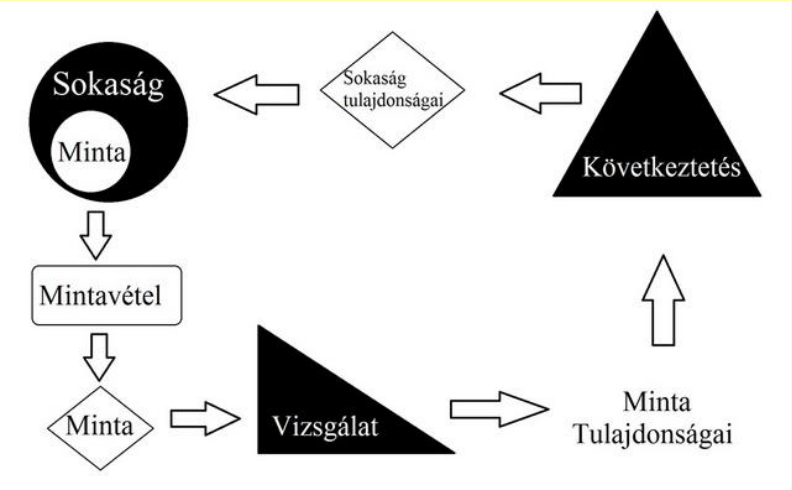
MINTAVÉTELI TERV - I

Mintavételi terv lehet:

- egyszeri mintavétel
- dupla mintavétel
- többszöri mintavétel

Minden mintavételi típus lehet:

- normál ellenőrzés
- szigorított ellenőrzés
- csökkentett ellenőrzés



Az elfogadott minőségi szint (AQL) az alap.

MINTA VÉTELI TERV - 2

Table B - Single Sampling Plans for Normal Inspection

Sample Size Code	Sample Size QTY	AQL Quality Accept Limit													
		0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re
A	2	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	0 1	⇩	⇩	1 2	2 3
B	3	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	0 1	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4
C	5	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	0 1	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6
D	8	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	0 1	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8
E	13	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	0 1	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11
F	20	⇩	⇩	⇩	⇩	0 1	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15
G	32	⇩	⇩	⇩	0 1	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22
H	50	⇩	⇩	0 1	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇧
J	80	⇩	0 1	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇧	⇧
K	125	0 1	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇧	⇧	⇧
L	200	⇧	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇧	⇧	⇧	⇧
M	315	⇩	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧
N	500	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧
P	800	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧
Q	1250	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧
R	2000	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧	⇧

⇩ — Use the 1st sampling plan underneath the arrow; If sample size ≥ lot size, then 100% inspection.

⇧ — Use the 1st sampling plan on top of the arrow.

Ac — Accept limit

Re — Reject limit

Forrás: MIL – STD-810

A FOLYAMAT VALIDÁLÁS ÚJDONSÁGAI

MEGSZÜNT:

- ❑ újra (re)validálás
- ❑ retrospektív (visszatekintő) validálás

ÚJ SZEMPONTOK:

- ❑ folyamat folyamatos verifikálása - fejlesztés
- ❑ folyamat állandó verifikálása
- ❑ folyamat validálás életciklus megközelítés
- ❑ kockázat kezelés és statisztika fokozott használata
- ❑ szállítás verifikálás
- ❑ csomagolás validálás

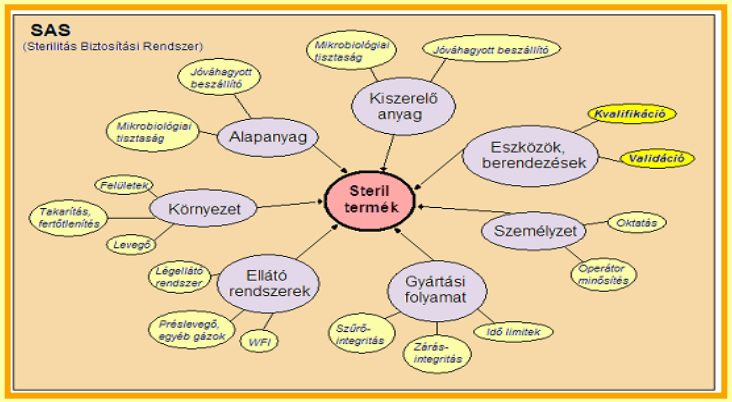
SPECIÁLIS VALIDÁLÁSI SZEMPONTOK

VÉGSTERILEZÉS - PARAMETRIKUS FELSZABADÍTÁS

Validálási elvek

- BI és hőmérséklet szenzorok használata minden esetben
- Ciklus kifejlesztése, töltet leírása feltétel
- Ellenőrzés lehet idő/hőmérséklet vagy F_0 koncepcióval autoklávnál
- Ellenőrzés lehet idő/hőmérséklet vagy F_H tartománnyal hőlégszekrénynél
- Hőmérséklet szondák elő és utókalibrálása
- „worst case” alkalmazása:
  - minimum/maximum töltet és elhelyezés (rajz, fénykép)
  - 1 ciklus csökkentett idővel/hőmérséklettel („fél-ciklus”)

A teljes sterilitási biztonsági rendszer validált legyen!



SAL ≤ 10^{-6}

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET !

CÉL: A FOLYAMATOS MEGFELELŐSÉG BIZTOSÍTÁSA!