

Kvalifikálás és folyamat validálás

A folyamat validálás előfeltételei

Hegedüs Gézáné dr.

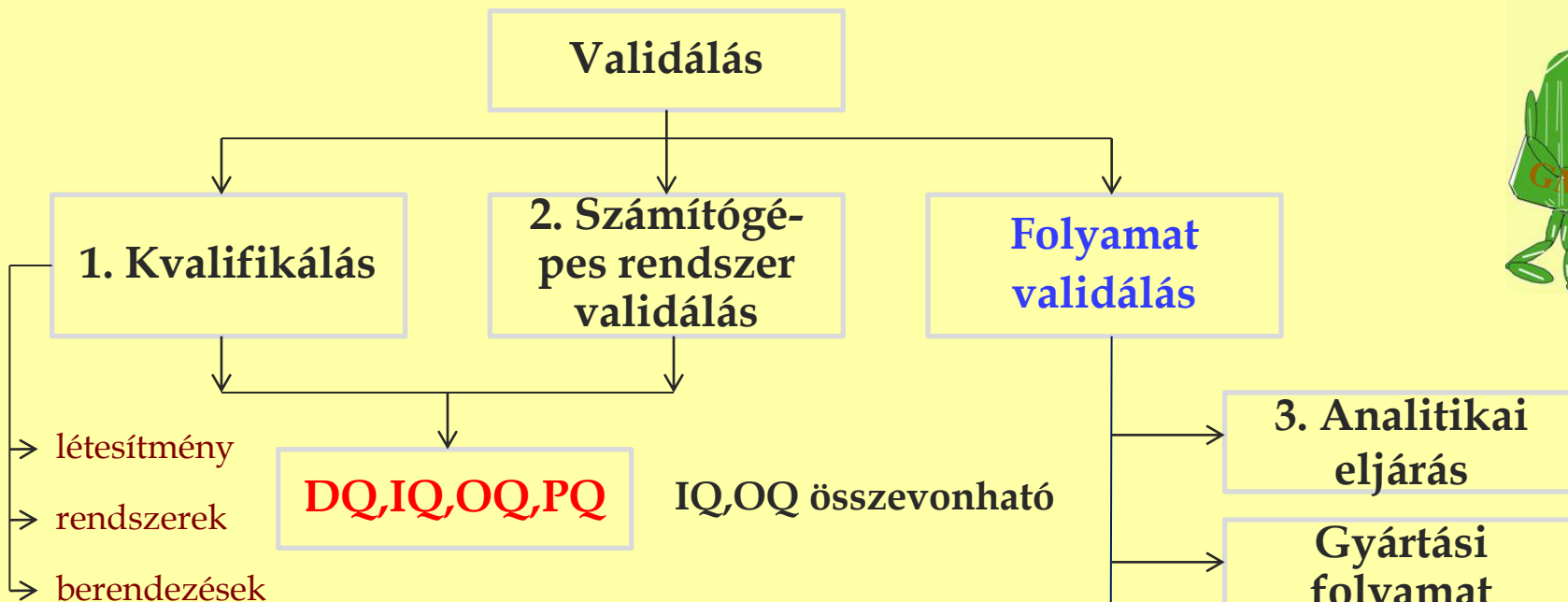
SE GYTK

szakgyógyszerész képzés

2019. május 25.



KAPCSOLATOK – 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

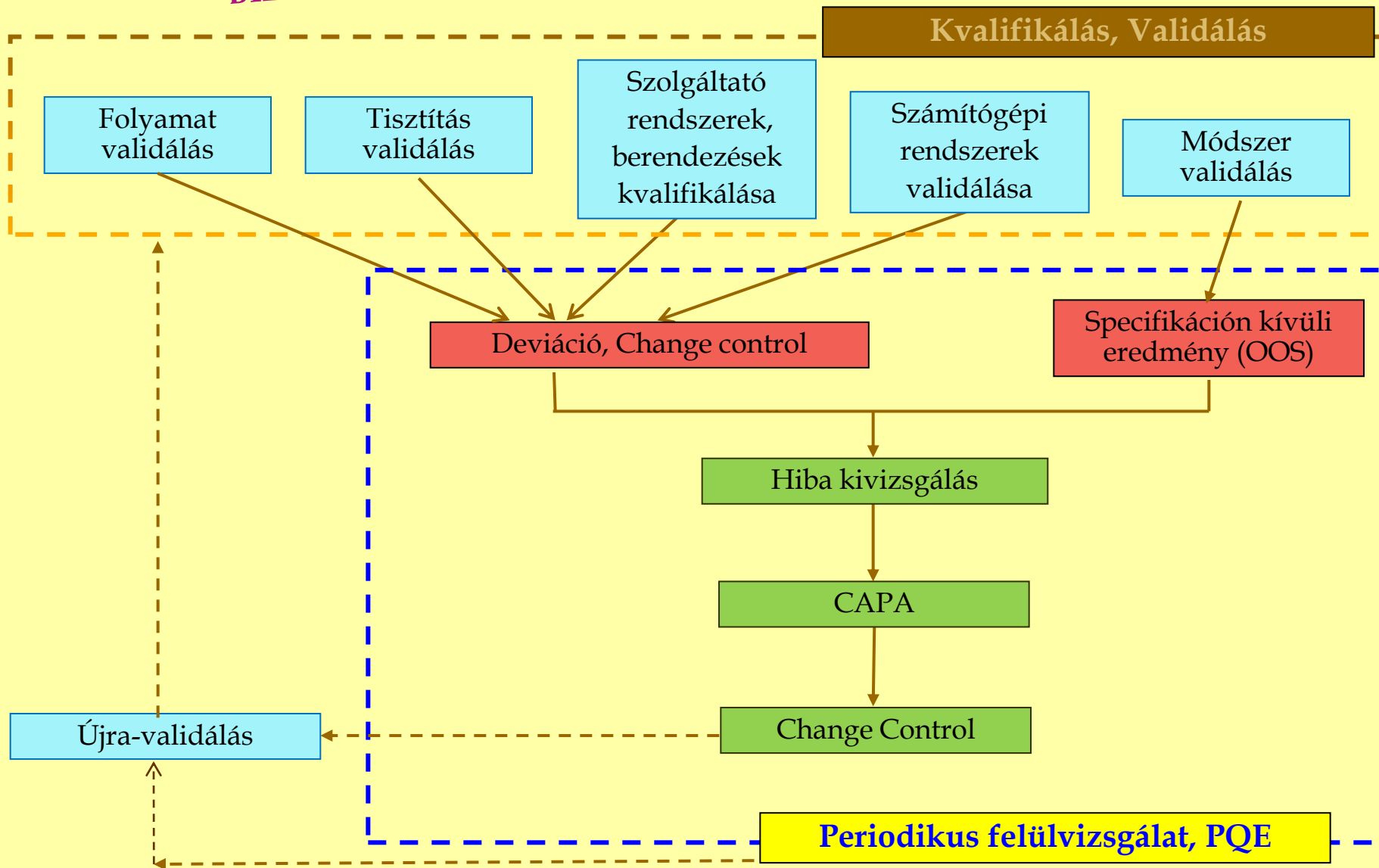
5. *Folyamatban levő (on-going)* folyamat verifikálás-

- **a teljes életcikluson át!**

Életbelépett: 2015. október 1.

FOLYAMATOS MEGFELELŐSÉG
BIZTOSÍTÁSA!

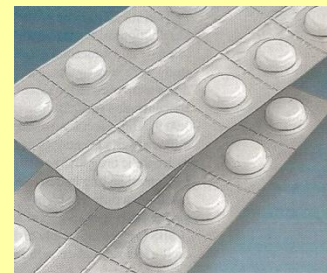
VALIDÁLÁS RENDSZERE



3. ANALITIKAI ELJÁRÁSTÍPUSAI – I KÉSZÍTMÉNY FELSZABADÍTÁSI VIZSGÁLATOK

Mi határozza meg a vizsgálati módszer kritikusságát?

1. Milyen minőségi attributumot (tulajdonságot) mér?
2. Milyen döntéshez szükséges? **Felszabadítás?**

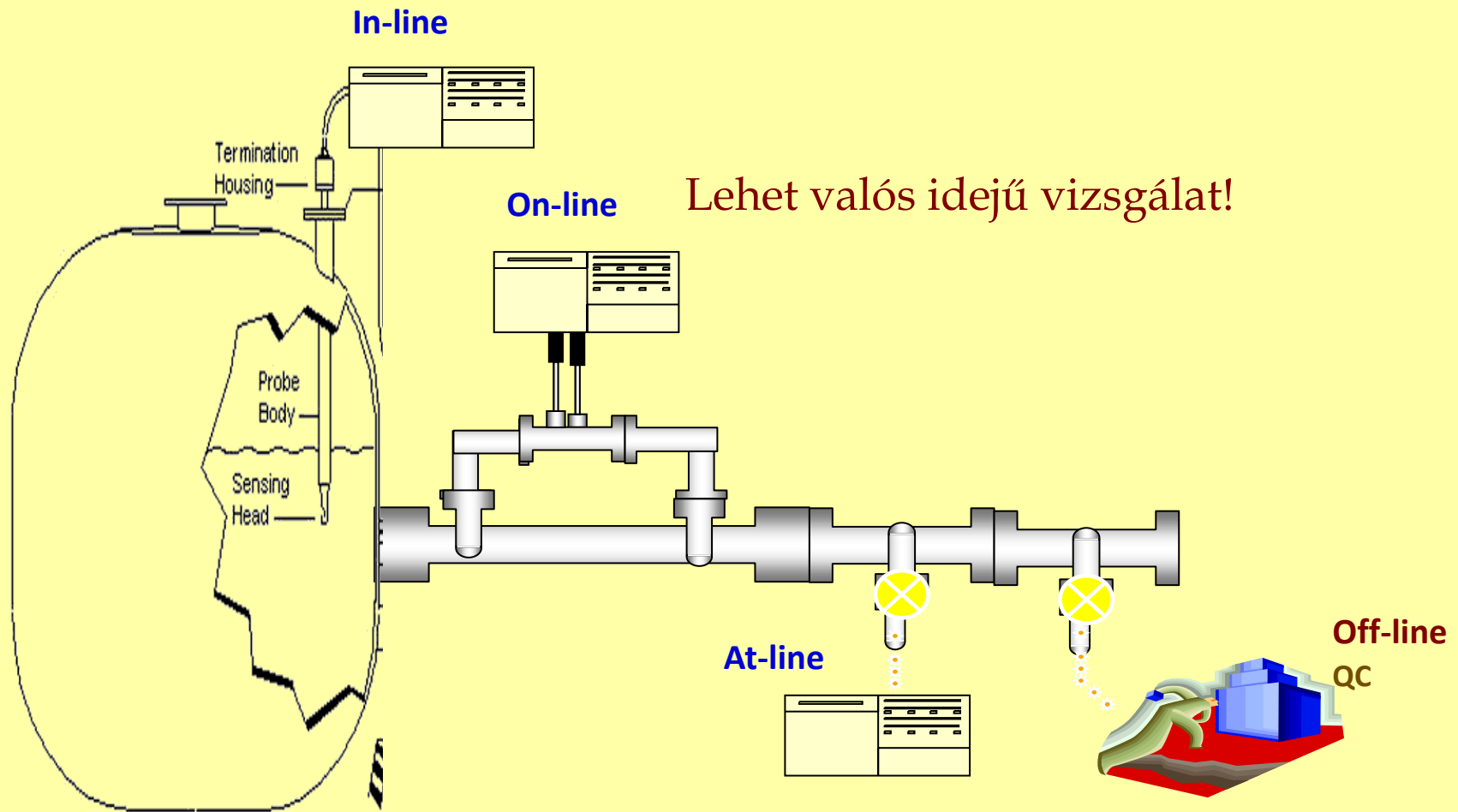


Kritikus minőségi attributum:

1. olyan fizikai, kémiai vagy biológiai tulajdonság, illetve sajátosság, melyet meghatározott korlátozott között, meghatározott tartományban illetve eloszlásban kell tartani ahhoz, hogy a gyógyszerkészítmény kívánt minőségét biztosítani lehessen. **Minőségi specifikáció.**
2. azok a minőségi attributumok, amelyek a beteg **védelme** érdekében a **gyógyszer ártalmatlanságát, és hatékonyságát biztosítják.**

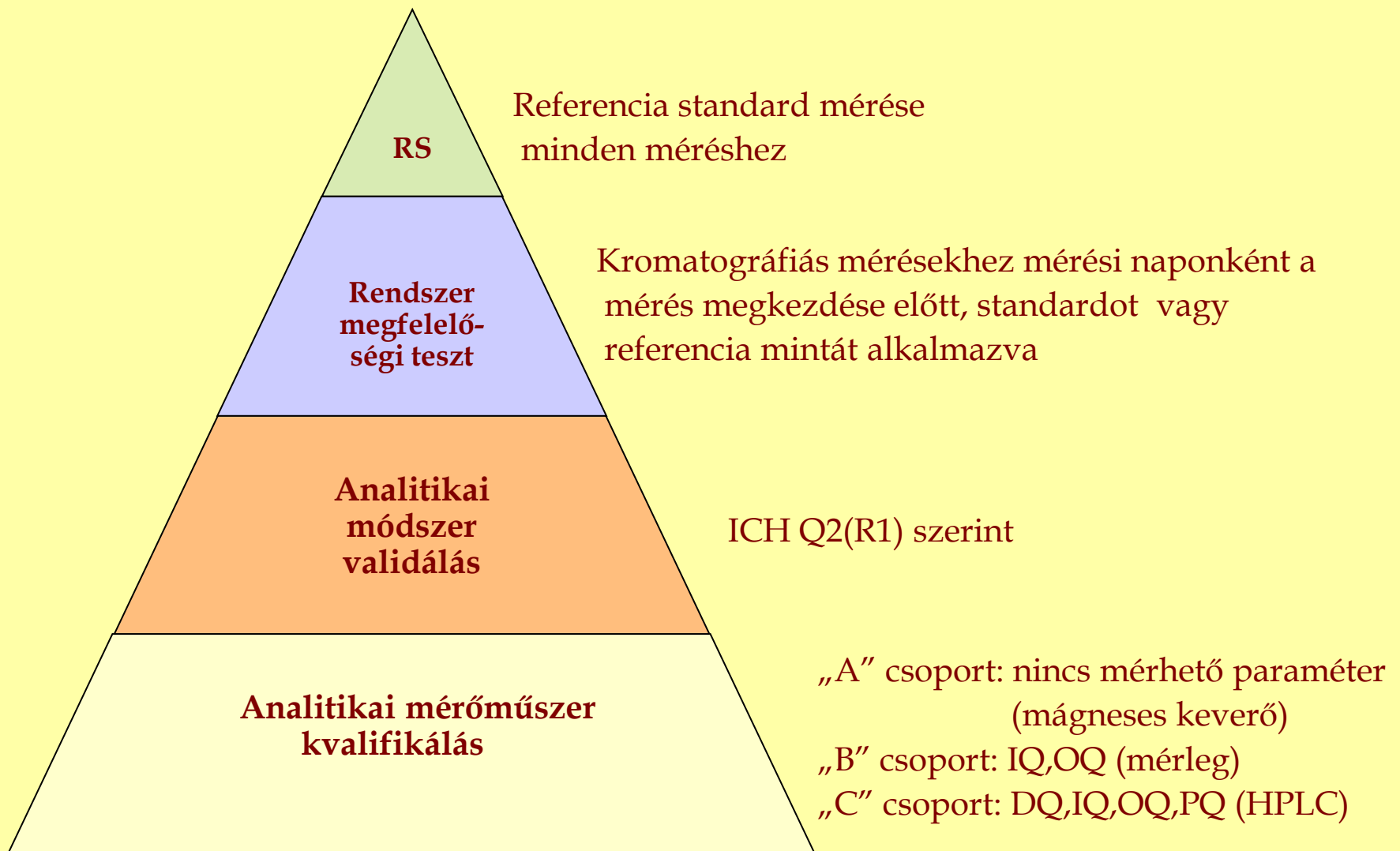
ANALITIKAI ELJÁRÁS TÍPUSAI – 2

IN PROCESS VIZSGÁLATOK



Ábra forrása: dr. Kicsák Balázs, Dr. Máthé Tibor, Réti Nagy Józsefné: A gyártásközi vizsgálatok jelene és jövője a gyógyszergyártásban, gyógyszeranalitikai konferencia, 2013

ADAT MINŐSÉG KOMPONENSEI



ANALITIKAI MÓDSZER VALIDÁLÁS



Mit kell validálni?

- **a mintát:** a minta variációk elkerülésére a validálást igazolt minőségű referencia standardon végezzük
- **az analitikai módszert:** pontos vizsgálati módszer előírás szerint
- **az analitikai eljárást:** beletartozik a bemérés, az előkészítés
- **a szoftvert:** hogyan értékeli a mérési adatokat? rendszeres ellenőrzés
- **a mérési eredményeket:** valid az eredmény? megfelel a statisztikai feltételeknek? (konfidencia intervallum, referencia standard elfogadási határon belül van? rendszer megfelelőségi teszt eredmény megfelel?

Az analitikai eljárás megfelelőségét (validáltságát) az analitikai teljesítmény jellemzőkkel tudjuk igazolni.

ANALITIKAI MÓDSZER VALIDÁLÁS

ICH Q9 (RI)



| Módszer típusok ⇒ | Azonosítás | Kvalitatív vizsgálat | | Kvantitatív mérés |
|--------------------------|------------|----------------------|-----------------|-------------------|
| Teljesítmény jellemzők ↓ | | mennyiségi | határ vizsgálat | |
| Pontosság | - | + | - | + |
| Precizitás | - | + | - | + |
| Specifikusság | + | + | + | + |
| Kimutatási határ | - | - | + | - |
| Meghatározási határ | - | + | - | + |
| Linearitás | - | + | - | + |
| Méréstartomány | - | + | - | + |

ANALITIKAI MÓDSZER VALIDÁLÁS

USP 39 <I225>



1. kategória: a készítmény fő komponensének kvantitatív vizsgálata
2. kategória: szennyezések, bomlástermékek vizsgálata
3. kategória: teljesítmény jellemzők vizsgálata (pld. kioldódás)
4. kategória: azonosítási vizsgálat

| Módszer típusok ⇒ | I. kategória | II. kategória | | III. kategória | IV. kategória |
|-----------------------------|-----------------|---------------|-----------------|-------------------|------------------|
| Teljesítmény jellemzők ↓ | | mennyiségi | határ vizsgálat | | |
| Pontosság | + | + | -* | -* | - |
| Precizitás | + | + | - | + | - |
| Specifikusság | + | + | + | -* | + |
| Kimutatási határ | - | - | + | -* | - |
| Meghatározási határ | - | + | - | -* | - |
| Linearitás | + | + | - | -* | - |
| Méréstartomány | + | + | -* | -* | - |

-* a specifikus tesztől függően lehet igen vagy nem

MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - I

■ PONTOSSÁG, TORZÍTATLANSÁG

- » A méréstartomány **valódiságának** mértéke
- » A módszer **rendszeres** hibájának a jellemzője
- » Egy módszer annál torzítatlanabb, minél kisebb a mért érték és a valódi érték különbsége. Mivel a valódi értéket nem ismerjük, ezt ismert referencia, standard anyag mérési adata helyettesíti.
- » Mérés: 1 koncentrációban, 5 párhuzamosban
3 koncentrációban, 3 párhuzamosban
- » Értékelés: standard deviáció, SD
relatív standard deviáció vagy
variációs koeficiens, RSD, CV



MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 2

▪ A PONTOSSÁG MÉRŐSZÁMA: VISSZANYERÉS

„Spiked” módszer

» Mérés: mátrix + min. 3 növekvő koncentráció a meghatározandó komponensből, 3 párhuzamos

Koncentráció tartomány:

- fő komponens: 80 - 120%
- szennyezés: névleges érték 200%-a és az alsó méréshatár között

» Értékelés: Variancia analízissel:

Korrelációs koefficiens: $> 0,99$

F próba: $F_{\text{számított}} > F_{\text{kritikus}}$

A maradékpontok véletlenszerűen szóródnak a pont körül

» Értéke: a vizsgálati módszertől függ pl. extrakciónál $> 70\%$

MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 3

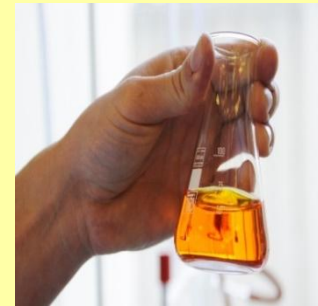
■ PRECIZITÁS, ISMÉTELHETŐSÉG

- » A kölcsönösen *független megismételt vizsgálatok* eredményei közötti egyezés mértéke,
- » A módszer **véletlen hibáját** jellemzi,
- » A becsült tapasztalati szórással (*SD*) és/vagy a százalékos szórással (*RSD*) fejezzük ki

5 párhuzamos mérés vagy 3 koncentrációban

3 párhuzamos mérés

- rendszerpontosság (SST-vizsgálatnál) 5 inj.
 - **laboratóriumon belüli** szórás (napok, készülékek, analitikusok hatása)
 - **laboratóriumok közötti** szórás, körelemzések
- » **REPRODUKÁLHATÓSÁG**: ez utóbbi kettő összehasonlítása



MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 4

■ ISMÉTELHETŐSÉG

- » Ismételhető körülmények között.
- » Azonos minta, azonos módszer, azonos műszer, azonos kezelő, azonos laboratórium, rövid időintervallum a párhuzamos mérések között.
- » A **leginformatívabb** teljesítményjellemző.
- » Értékét tapasztalati szórással vagy relatív tapasztalati szórással és konfidencia intervallummal határozzuk meg.

MÓDSZERVALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 5

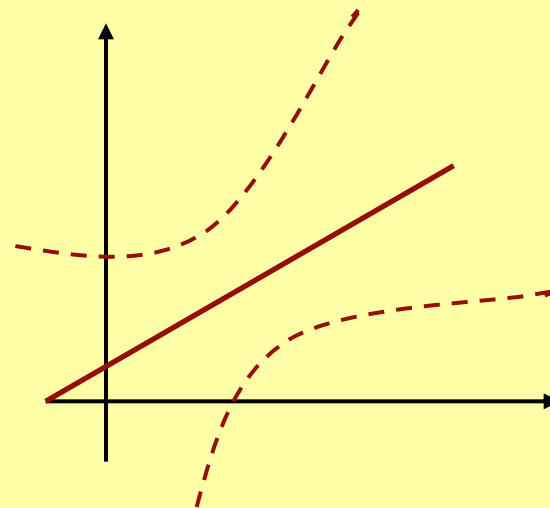
■ PRECIZITÁS, ISMÉTELHETŐSÉG ÉRTÉKELÉSE

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_i)^2}{n - 1}}$$

$$CV = RSD\% = \frac{SD}{\bar{x}_i} 100$$

konfidencia intervallum:

$$X \pm t_{f,p} \times \overline{SD} / \sqrt{n}$$



MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 6

■ REPRODUKÁLHATÓSÁG

» Egy vagy több faktor változik:

Azonos minta, különböző módszer, különböző műszer, különböző kezelő, különböző laboratórium, hosszabb időintervallum.

» **Értékelés: RSD < névleges érték $\pm 10\%$ vagy $\pm 15\%$ vagy $\pm 20\%$**
kétmintás t-próba: két különböző csoport átlaga azonos,
 $t_{\text{crit}} > t_{\text{calc}}$ (P = 95%)

Excelben számítható:

2: kétmintás egyenlő variancia

3: kétmintás nem egyenlő variancia

*Nincs szignifikáns különbség ha
a számolt érték $\geq 0,5$ (P = 95%)*

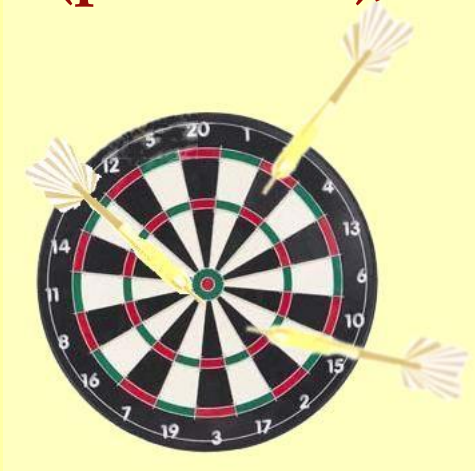
MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 7



Torzított (pontatlan), nem precíz



Torzított, precíz



Torzítatlan (pontos), nem precíz



Torzítatlan, precíz

MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 8

■ SZELEKTIVITÁS, SPECIFIKUSSÁG

» Szelektivitás:

A módszer milyen mértékben képes az adott alkotó meghatározására egyéb zavaró alkotók jelenlétében.

» Specifikusság, specificitás:

Tökéletes szelektivitás.

» Mérés: vak minta (zavaró mátrix) + a vizsgálandó komponens

6 független mérés

» Két vagy több módszer kombinációjával is igazolható.

» A *kromatográfiás eljárásoknál* a specifikusságot 2 egymáshoz

legközelebbi komponens elválasztása igazolja (relatív retenciósidő).

MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 9

■ KIMUTATÁSI HATÁR

» Koncentráció, vagy anyagmennyiség, amelyhez tartozó jel értéke megegyezik a vak minta közepes jelének és a vak minta jel háromszoros tapasztalati szórásának összegével.

$$J_{KH} = \bar{J}_{vak} + 3 SD_{vak} \quad C_{KH} = \frac{J_{KH}}{b} \equiv DL$$

» Mérés: tíz különböző minta

» Értékelés:

- jel / zaj viszony értékelésével (3, vagy 5)
- csökkenő mennyiségű alkotó analízisével
- a regressziós egyenes reziduális szórásából vagy a görbe tengelymetszetének szórásából számolva
- a kalibrációs görbe meredekségével számolva

MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 10

■ A MENNYISÉGI MEGHATÁROZÁS LIMITJE, QL ALSÓ MÉRÉSHATÁR (AMH)

» Az a koncentráció, vagy anyagmennyiség, amelyhez tartozó jel értéke megegyezik a vak minta közepes jelének és a vak minta jel tízszeres tapasztalati szórásának összegével.

$$J_{KH} = \bar{J}_{vak} + 10 SD_{vak} \quad C_{KH} = \frac{J_{KH}}{a} \equiv QL$$

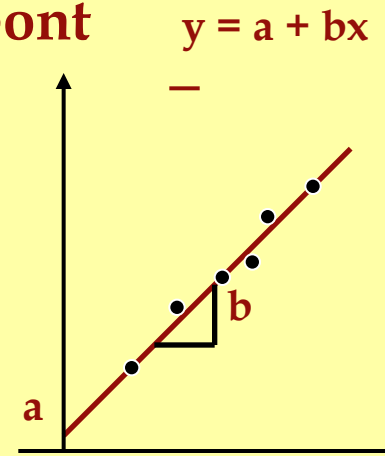
» Mérés, értékelés:

Csökkenő mennyiségű alkotó analízise és ahol a tapasztalati szórás már meghaladja a 10%-ot (n=5).

MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - II

■ LINEARITÁS

- » A mérőgörbe adott tartományában, az ún. lineáris vagy munkatartományban, adott megbízhatósággal egyenesnek tekinthető.
 - » Mérés: vak mintán kívül 5-6 koncentráció egyedi és ismételt mérés
 - » Elfogadás kritériumai:
 - korrelációs koefficiens, $r > 0,99$
 - tengelymetszet (a) intervallumában van a 0 pont
 - meredekség (b) intervallumában van az 1
 - reziduális szórások egyenletesek a 0 körül
- F próba: linearitás igazolása



MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 12

■ MÉRÉSTARTOMÁNY

amelyre az adott feladatnál kielégítő torzítatlanság és precizitás érhető el

» Mérés:

- főkomponens-analízisnél a munkakoncentráció: $\pm 20\%$
- szennyezés vizsgálat: AMH-tól munkakoncentráció + 20%-ig

» Lineáris vizsgálatnál

a legfelső és legalsó koncentráció /mennyiség/ közötti intervallum, amelynél bizonyított, hogy a vizsgálati eljárás megfelelő pontosságú, precizitású és linearitású.

» Nem lineáris vizsgálatnál

a tartomány meghatározására több standardot kell alkalmazni, a számítás algoritmusát meg kell adni.

MÓDSZER VALIDÁLÁS ANALITIKAI TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐI - 13

■ ÁLLÓKÉPESSÉG, ÁLLÉKONYSÁG, ZAVARTŰRÉS, ROBOSZTUSSÁG

- » **Mérés:** Szándékosan változtatjuk görbéket és azok változásait értékelni kell a módszer paramétereit (eluens, állófázis, minta pH, detektálási hullámhossz)
„Worst case” paraméterek vizsgálata
vizsgálati oldat stabilitása
- » **Értékelés:** varianciaanalízissel vizsgáljuk a változtatott faktorok hatásának szignifikanciáját
- » A kromatogramokat /spektrumokat/titrálási görbéket és azok változásait értékelni kell.

MŰSZERES VIZSGÁLATOK - I

CÉL: minden kockázati szinten csökkenteni vagy elkerülni az indokolatlan munkát, fókuszálva a kritikus veszélyekre azért, hogy a legmagasabb kockázatokot csökkentsük.



Számítógépes műszer kockázat értékelési folyamata GAMP 5 szerint:

| | | | |
|---------|-----------------------|----------|--|
| Fázis 1 | Kockázat megállapítás | 1. lépés | Üzleti kockázat megállapítás |
| | | 2. lépés | A beteg védelmére vonatkozó minőségi kockázat megállapítás |
| Fázis 2 | Kockázat becslés | 3. lépés | A műszer funkciók kritikusságának meghatározása |
| Fázis 3 | Kockázat kezelés | 4. lépés | Validálás és az ellenőrzések megállapítása |
| | | 5. lépés | Ellenőrzések monitorozása |



MŰSZERES VIZSGÁLAT - 2

2. -3. lépés: A beteg védelmére vonatkozó *kockázatok megállapítása*:

| Kritikusság mértéke | Kritérium | Funkció kritikusság megállapítása | Funkció kritikusság kritériuma |
|---|---|--|---|
| Magas Kritikus | A műszeres vizsgálatnak <i>közvetlen</i> hatása van a készítmény felszabadítására pl. GC minősítő laborban.  | Részletes kockázat elemzést kell végezni minden funkcióra. | A funkciónak <i>közvetlen</i> hatása van a mérés megbízhatóságára, az adat integritásra. |
| Közepes Jelentős | A műszeres vizsgálatnak <i>közvetett</i> hatása van a készítmény felszabadítására pl. IPC- GC  | Opcionális a részletes kockázat elemzés, technológiától függően. | A funkciónak <i>közvetett</i> hatása van a mérés megbízhatóságára az adat integritásra. |
| Alacsony Jelentéktelen | A műszeres vizsgálatnak <i>nincs hatása</i> a készítmény felszabadítására pl. GC fejlesztő laborban. | Nem kell részletes funkció kockázat elemzést végezni. | A funkciónak <i>elhanyagolható hatása</i> van a mérés megbízhatóságára, az adat integritásra. |

HATÁS VIZSGÁLAT - UV-VIS SPEKTROFOTOMÉTER -3

| MŰSZER FUNKCIÓ | HATÁS A MÉRÉSI EREDMÉNYRE | KRITIKUSSÁG | ELFOGADÁSI HATÁR |
|-----------------------------|---|---------------|--|
| Hullámhossz pontosság | Abszorbancia nagyságára, eredmény érzékenységre | Kritikus* | ± 1 nm UV ± 3 nm látható |
| λ reprodukálhatóság | " | Kritikus | $\geq 0,05$ nm |
| λ tartomány | Mérések lehetősége | Jelentéktelen | Műszer spec. |
| Fotometriás pontosság | Fényelnyelés pontossága, eredmény pontosságára | Kritikus* | $A_{1\%_{cm}}^{235\text{ nm}}$ 122,9 -126,2 |
| Szórt fény nagysága | Eredmény pontosságára | Kritikus* | $A > 2,0$ 198 nm |
| Felbontás (kval.) | " | Kritikus* | min. 266 nm-en max. 269 nm-en |
| Küvetta | Tisztaság, vastagság eredmény pontosságára | Kritikus* | $\Delta A: \leq 0,005$ |
| Alapvonal stabilitás | Közvetve eredmény SD | Jelentős | Átlag $\pm 0,002$ AU |
| Fotometriás elmozdulás | Abszorbancia változás eredmény pontosság | Kritikus | $\pm 0,002$ AU/óra |
| Rés szélesség | Eredmény pontosság | Kritikus* | $\Delta A: \leq 0,001$ |

* Ph.Eur.2.2.25

HATÁS VIZSGÁLAT - UV-VIS SPEKTROFOTOMÉTER - 4

Számítógépes rendszerek kockázat elemzése, GMP 11. melléklet

| MŰSZER FUNKCIÓ | HATÁS A MÉRÉSI EREDMÉNYRE | KRITIKUSSÁG | ELFOGADÁSI HATÁR |
|--------------------------------------|---|---------------|--|
| Beépített szoftver műszer működtetés | GAMP 5: Nem konfigurálható szoftver 3. kategória | Kritikus | Értékelés ellenőrzéskor megfelel |
| Beépített szoftver mérés értékelés | Alkalmazott statisztika mérési eredmény pontosságra | Kritikus | Linearitás: $r^2 \geq 0,999$ az adott mérési tartományra |
| Adat mentés | Regisztrátum papír alapú | Jelentéktelen | - |
| | E. dokumentáció | Kritikus | Visszakereshetőség, audit trail |



MŰSZERES VIZSGÁLAT - 5

4. lépés: VALIDÁLÁS

GMP 11. melléklet 1.pont:

„A validálás kiterjedtsége és az adat integritás ellenőrzések a számítógépes rendszerek igazolt, dokumentált kockázat elemzésén alapuljanak” (2011. június 30.).

MIT JELENT EZ?

1. A *részletes funkció elemzés kritikus paramétereit validálni* kell, akkor is, ha ezt konkrétan nem írja le a Ph. Eur. monográfia, pld. hullámhossz reprodukálhatóságot, hosszú méréseknél abszorbancia változást, elmozdulást. A jelentős paramétereknél a kockázat elemzés dönt a validálásban való beépítésről.
2. Ha a validálás során *OOS van, és nincs részletes funkció elemzés*, el kell végezni a kivizsgáláshoz és a validálási protokoll esetleges módosításához.
3. *Újra validálásnál, mérési módszer átadásánál* a verifikálási paraméterek meghatározásához a részletes funkció elemzés szolgáltatót alapot.

MŰSZERES VIZSGÁLAT - 6

| ANALITIKAI EL- JÁRÁS TÍPUSA → JELLEMZŐK ↓ | AZONOS- SÁG | SZENNYEZÉS VIZSGÁLAT | | TARTALMI VIZSGÁLAT |
|---|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | | KVANTITATÍV | LIMIT TESZT | |
| Pontosság | Validálás: - Verifikálás: 1 | Validálás: + Verifikálás: 1 | Validálás: - Verifikálás: - | Validálás: + Verifikálás: - |
| Precizitás: | Validálás: - Verifikálás: 1,2 | Validálás: + Verifikálás: 1 | Validálás: - Verifikálás: - | Validálás: + Verifikálás: - |
| Specifitás | Validálás: + Verifikálás: - | Validálás: + Verifikálás: 1 | Validálás: + Verifikálás: 1, 3 | Validálás: + Verifikálás: 1,2,3 |
| Kimutatási határ | Validálás: - Verifikálás: - | Validálás: - Verifikálás: - | Validálás: + Verifikálás: - | Validálás: - Verifikálás: - |
| Meghatározási határ | Validálás: - Verifikálás: - | Validálás: + Verifikálás: 1 | Validálás: - Verifikálás: 1,3 | Validálás: - Verifikálás: - |
| Linearitás, mé- rés tartomány | Validálás: - Verifikálás: - | Validálás: + Verifikálás: - | Validálás: - Verifikálás: - | Validálás: + Verifikálás: - |

1: HPLC / GC / Spektrofotométer 2: Titrimetria 3: Vékonyréteg kromatográfia

Forrás: ICH Q2(R1) (validálás)

www.usp.org/meeting-courses/stakeholder-forum (verifikálás)

MŰSZERES VIZSGÁLAT UV - VIS SPEKTROFOTOMÉTER

5. lépés: MONITOROZÁS

MÉRŐ RENDSZER MEGFELELŐSÉG FOLYAMATOS IGAZOLÁSA!

Kiválasztani a jellemző funkciókat, például:

1. Ismételhetőség, RSD.
2. Küvetta megfelelés.
3. Linearitás, r^2 trend meghatározás.
4. Felbontás:kvalitatív vizsgálatnál.
5. OOS esetén a kivizsgálás alapján más kritikus paraméter ellenőrzése is szükségessé válhat.



MÓDSZER VERIFIKÁLÁS

A verifikálás az a folyamat, amikor mások által kidolgozott, validált analitikai eljárást kívánunk saját laboratóriumunkban bevezetni.

A verifikálás során azt vizsgáljuk, hogy a tevékenység a validálásnak megfelelően alkalmazható-e.

Mikor alkalmazzuk?

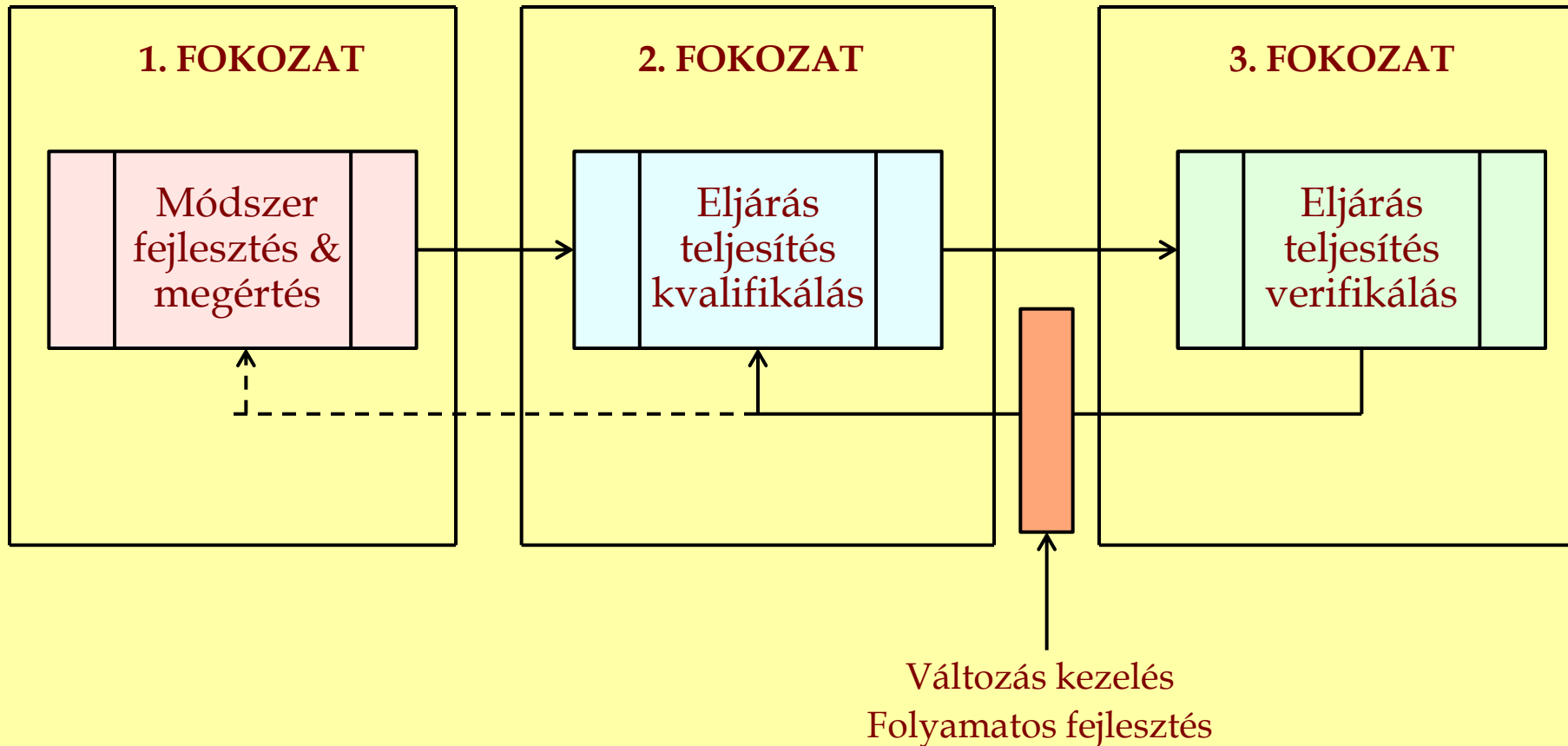
- módszer bevezetésekor (gyógyszerkönyvi módszer, API változás)
- módszer átadáskor (másik labornak, szerződéses labornak!)

Hogyan alkalmazzuk? WHO TRS No 961, annex 7, point 6

- a verifikálás fokozata (kiterjedtsége és mélysége) a felhasználó gyakorlatától, az oktatási szinttől és az analitikai eljárás típusától függ
pld. nem kell verifikálni az olyan alapvető módszereket, mint pH, szárítási veszteség
- a teljesítmény jellemzők kiválasztása függ a vizsgálandó minta összetételétől pl. sok összetevőjű mátrix – pontosság, visszanyerés; szennyezés vizsgálat HPLC- specifikusság vagy rendszer megfeleléségi teszt ; változás a szintézisben
- a teljesítmény jellemzők kiválasztása függ a mérőműszer részletes funkcionális elemzésétől, adatok értékelése - linearitás

ANALITIKAI ELJÁRÁS ÉLETCIKLUS

USP JAVASLAT!



WHO: módszer validált állapota igazolt legyen a teljes életciklusában, trend analízis és kockázat kezelés megadott intervallumban

2. TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - I

KERESZTSZENNYEZŐDÉS MÓDJAI:

1. *Termék csere*

Emberi mulasztás, rendszerhiba

2. *Anyag visszatartás*

Tisztítást követően - *tisztítás validálás*

3. *Mechanikai átvitel*

Olyan útvonal, amelyen egy szennyezett anyag egy szennyezett termék felületéről a termékbe kerülhet (ruházat, berendezés, tisztítás) - *tisztítás validálás*

4. *Levegővel való terjedés, átjutás*

Ködképződés, füstképződés, kiporzás miatti kicsapódás, élő mikrobiológiai részecske - *fertőtlenítés validálás*

TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - 2

GMP Annex I5 -2015: Definíciók

Cél a keresztszennyeződés minimalizálása!

A tisztítás validálás dokumentált bizonyítéka annak, hogy a jóváhagyott tisztítási eljárás a berendezésből *reprodukálhatóan* el fogja távolítani az előző terméket vagy az alkalmazott tisztítószeret úgy, hogy a maradék a tudományosan megállapított *megengedhető átviteli szint alá kerül*. (A berendezések termékekkel érintkező részeinek a tisztítását kell validálni, nem érintkező részeknél kockázat értékelés).

A tisztítás verifikálás minden egyes gyártási tételt / kampányt követően a kémiai analízis bizonyítékainak összegyűjtése azért, hogy kimutatható legyen, hogy az előző termék vagy az alkalmazott tisztítószer maradványa a tudományosan megállapított megengedhető átviteli szint alá csökkent.

TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - 3

A tisztítási eljárás kifejlesztése kockázat értékelés alapján!

Mikrobiológiai illetve endotoxin kontamináció lehetősége !

| Kritikus tisztítási paraméterek | Kritikus minőségi tulajdonságok |
|--|---|
| Folyamat hőmérséklet | Vizuális ellenőrzés |
| Folyamat nyomás | Analitikai maradvány limit |
| Folyamat lépései | Mikrobiológiai limit |
| Folyamat idő | Szárítási veszteség |
| Tisztítószer koncentrációját | Berendezés tisztaságát megtartó idő |
| Berendezés szennyezettségét megtartó idő | Vezetőképesség/ pH limit |
| Eljárás/kampány hossza | Szennyezés maradék (típus, körülmények) |

TISZTÍTÁS – KOCKÁZAT KEZELÉS

KOCKÁZAT AZONOSÍTÁS:

- Hatóanyag „A”
- Tisztítószer „B”

KOCKÁZAT ELEMZÉS:

- Súlyosság: elfogadható napi bevitel, mg (ADI) „A” és „B”-re klinikai és toxikológiai adatok vizsgálatával
- Behatás (Expozíció, kitettség): eddigi tisztítási adatok és egyéb források vizsgálatával
- Kimutathatóság: berendezés tisztíthatósága, szennyezés vizuális értékelhetősége

KOCKÁZAT ÉRTÉKELÉS:

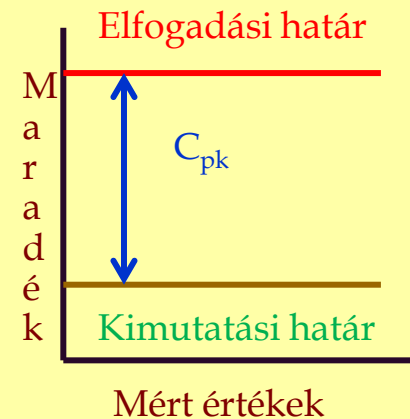
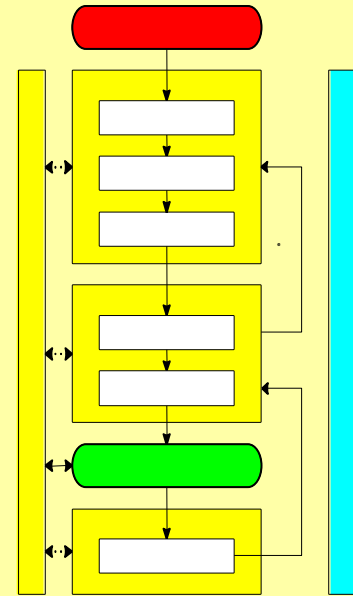
- „A” és „B” tisztítási adatainak összegyűjtése és értékelése
- Statisztikai értékelés: C_{pk} = biztonsági margin ?!

KOCKÁZAT CSÖKKENTÉS

- Tisztítási folyamat fejlesztés DOE segítségével

KOCKÁZAT KEZELÉS

- SPC monitorozó program alkalmazásával



TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - 4

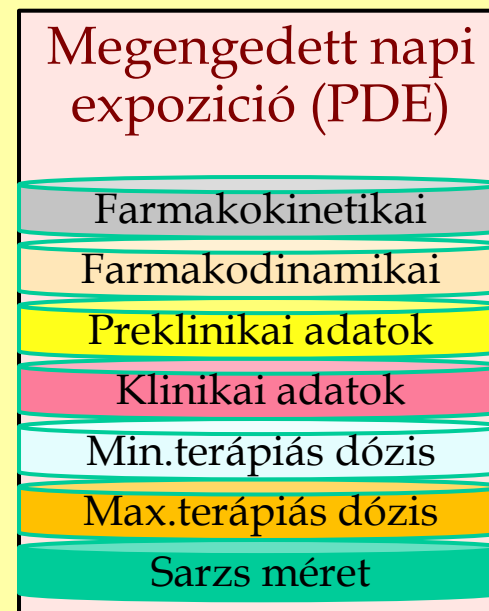
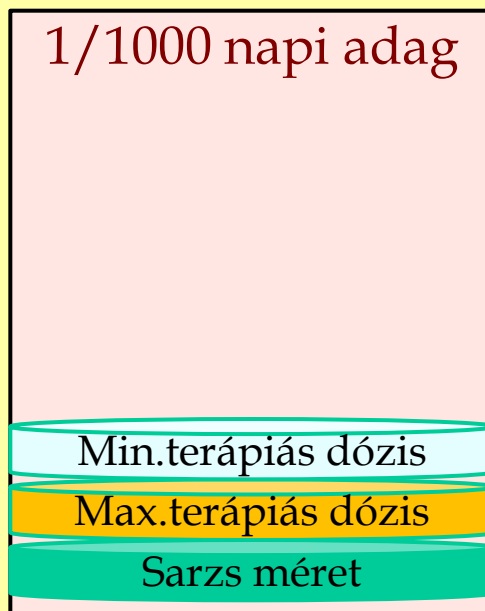
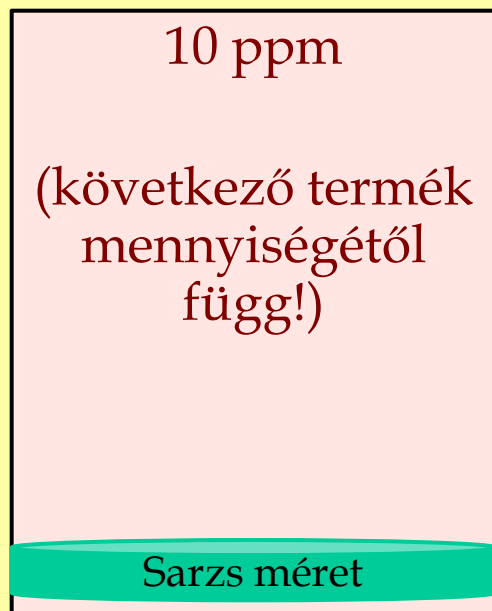
Tudományosan megengedhető szint?



Tökéletesen tiszta berendezés nem létezik.

Vizuális vizsgálat: mennyit észlelünk? hogy határozzuk meg (lámpa, nagyító, tükör)? nagyon sok vizsgálat kell, csak ez a vizsgálat nem fogadható el!

Maximum biztonságos felület maradvány (Maximum Safe Surface Residue, MSSR)



TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - 5

Tudományosan megengedhető szint?

Ha nincs dózisérték: **toxicitás alapú határ**

- Minimális sarzsméret: B
- Empirikus faktor: EF WHO: 10^{-3}
- Biztonsági faktor: SF orális: 0,01- 0,001
parenterális: 0,001 – 0,0001
- Legnagyobb napi dózis: R
 - a.) Nem hatásos szint: $NOEL = LD_{50} \times EF$ [g/kg/nap]
 - b.) Elfogadható napi bevitel: $ADE = NOEL \times SF$ [mg /nap]
 - c.) Maximálisan átvihető mennyiség: $MAC_{tox} = ADI \times B/R$ [g]

Ha a vegyület feltehetőleg karcinogén: ADE 1 μ g/nap

Ha a vegyület feltehetőleg nagyon hatékony vagy nagyon toxikus:

ADE 10 μ g/nap

Ha a vegyület se nem karcinogén, se nem hatékony, se nem toxikus:

ADE 100 μ g/nap

Toxikológiai értékelés nem alkalmazható terápiás makromolekuláknál vagy peptideknél, mert extrém pH értéknél, vagy hő hatására farmakológiailag inaktívává válnak!

TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - 6

Szemponatok:

- ❑ Azonos berendezés *csoport szemlélet* alkalmazható, de igazolni kell, hogy a csoportnak miért az adott tagját választottuk ki validálásra.
- ❑ A *termékeknél* is alkalmazható a „csoport stratégia”, ebben az esetben a *legrosszabb esetet* válasszuk ki a validáláshoz, figyelembe véve az *oldékonyságot, tisztíthatóságot, toxicitást és hatékonyságot*.
- ❑ Alkalmazható szimuláló ágens is, de igazolni kell a kiválasztást.
- ❑ A *tisztításra ható változó faktorok* (operátorok, folyamat, paraméterek) *értékelése* alapján válasszuk ki a legrosszabb esetet.
- ❑ *Automatizált tisztításnál (CIP)* a normál működési tartományt validáljuk.
- ❑ Ha *kampányban gyártunk*, akkor a kampány maximális hossza (idő és/vagy sarzsszám) képezze a validálás alapját.
- ❑ A *gyártás és tisztítás közötti időtartamot* (a termék elveszti a tisztíthatóságát), *a szennyezett holt-idő illetve tisztítás és az új gyártás közötti időt* (a tiszta felület stabilitása), *tisztított holt-idő* meg kell határozni.

TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - 7

Csoport stratégia

| Ssz. | Termék neve | Formula | Tisztítási módszer | Berendezés / tisztítási idő | Kockázat / terápiás osztály |
|------|-------------|---------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | Termék A | Tabletta (FC) | Módszer 1 | A | Általános |
| 2 | Termék B | Tabletta | Módszer 1 | B | Általános |
| 3 | Termék G | Tabletta (FC) | Módszer 1 | A | Citotoxikus |
| 4 | Termék C | Injekció | Módszer 2 | C | Citotoxikus |
| 5 | Termék F | Injekció | Módszer 2 | C | Citotoxikus |
| 6 | Termék J | Injekció | Módszer 2 | C | Citotoxikus |
| 7 | Termék D | Tabletta | Módszer 3 | B | Általános |
| 8 | Termék H | Tabletta | Módszer 3 | B | Általános |
| 9 | Termék E | Tabletta (EC) | Módszer 4 | A | Általános |
| 10 | Termék I | Tabletta (EC) | Módszer 4 | A | Általános |

TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - 8

Legrosszabb eset

Minden csoportra meghatározni a legrosszabb esetet:

- legrosszabb termék: toxicitás/oldhatóság/nehezen tisztítható anyag
- legrosszabb berendezés: leghosszabb tisztítási idejű és legnagyobb méretű
- legrosszabb elfogadási határ: a legszigorúbb
- holt idő szerint: a leghosszabb időtartamú (gyártás és tisztítás között)
- kampány szerint: a legtöbb sarzs gyártását tartalmazó kampány

Csoportos stratégia és legrosszabb eset előnye:

- segít bemutatni a tisztítási eljárás robusztusságát
- lényegesen csökkenti a validálások számát
- logikus és tudományos alapja van
- Hátránya:
 - ❖ mindig verifikálni kell az aktuális tisztítási program szerint
 - ❖ a haszon - előny arányt mindig értékelni kell



TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - 9

Mintavétel



Mintavételi terv:

- az anyaggal érintkező felület meghatározása - mintaszám
- a validálási protokoll tartalmazza a mintavételi helyeket indoklással
- **Mintavételi módok:**
 - ❑ Öblítővíz-egyszerű, könnyen kivitelezhető
 - ❑ Tamponos mintavétel: felület, nem minden esetben használható, berendezés konstrukciója, technológiai korlátok miatt (csővezeték), kisméretű bonyolult szerkezet (mikronizáló)

Technika: pontos leírás

Mintavételi közeg megválasztása:

- duzzad vagy foszlik
- nedves vagy száraz mintavétel
- anyaga nem lép kölcsönhatásba
- visszanyerés követelményt teljesíteni tudja
- ❑ Egyéb módszer: közvetlen extrakció: oldható és oldhatatlan szennyezések kimutatására

TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - 10

Analitikai vizsgálat



Vizsgálat típusok:

- Vizuális ellenőrzés - önmagában nem elfogadható
- Specifikus termék maradvány (szennyezés)
- Reprezentatív paraméter: vezetőképesség vagy TOC (ppb) - online is

Módszerek gyakorisága:

| At-line | On-line |
|----------------------|--|
| HPLC | Vezetőképesség |
| Vezetőképesség | TOC |
| TOC | pH |
| pH | UV spektrofotometria |
| UV spektrofotometria | Lézer indukált fluoreszcencia spektroszkópia |

TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS - II

Analitikai vizsgálat

Minden vizsgálatnak validáltnak kell lennie!

Kiemelt analitikai teljesítmény jellemzők:

- ❑ *Kimutatási határ* – szennyezés!
- ❑ *Pontosság: visszanyerés* a tamponról: alapfeltétel:
a mérőrendszer pontossága nagyobb legyen, mint a
mintavétel pontossága

Eljárások:

- a felület beszennyezése standard anyaggal
- modellfelületről kísérleti meghatározás
- standard addíció vagy spike módszer
- belső standard addíciós módszer

Követelmény ≥ 70 %

TISZTÍTÁSVALIDÁLÁS - 12

- ❑ A tisztítás validálás *vizsgálati száma* kockázatértékelésen alapuljon. 3 tisztítási eljárás, kevesebb vagy több?
- ❑ *Kézi tisztítás* esetén az eljárás hatékonyságát igazolt gyakorisággal elvégezve kell bizonyítani.
- ❑ Ha a *tisztítási eljárás validálás eredménye nem felel meg*, azaz a tisztítási eljárás nem hatékony, akkor csak *dedikált berendezést* lehet használni.
PDE (Megengedett napi expozíció) < 0,001 mg/dózis
- ❑ Ha a tisztítás validálás még nem fejeződött be, *minden sarzs után verifikálni* kell a tisztítást.

Kiegészítő szabályozások:

EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/ 2012 Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018 Question and Answers for HBEL Limit

FERTŐTLENÍTÉS – I

Fertőtlenítőszer

Cél: a mikrobiális szennyezések inaktiválása

Fertőtlenítőszer csoportosítása:

- kémiai összetétel: aldehidek, alkoholok, klór vegyületek, lúgok...
- halmazállapot: folyadék, gáz
- antimikrobiális hatás: sporocid, baktericid, virucid, fungicid
- alkalmazási terület: helyiség, felület, eszköz, kéz, bőr fertőtlenítés

A fertőtlenítőszer veszélyes anyagok, biztonsági adatlap! Kezelés!

Fertőtlenítés jellemzői:

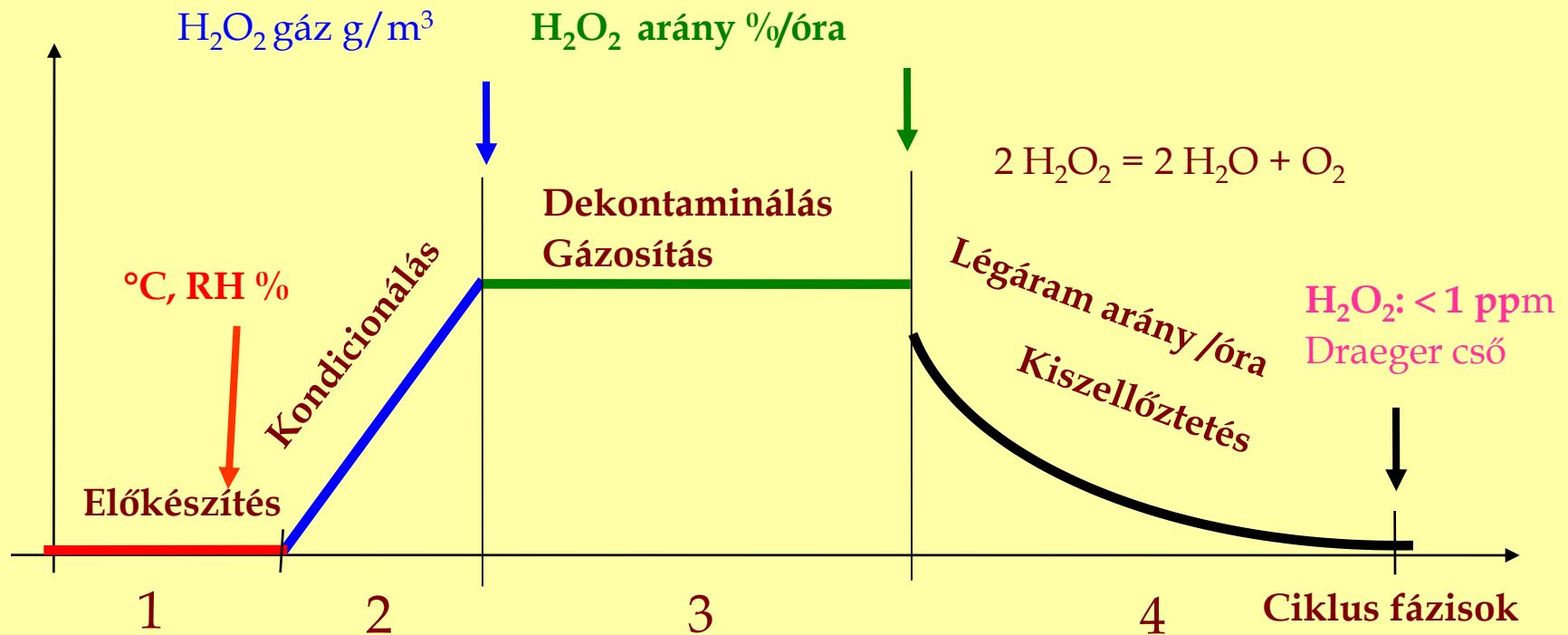
- alkalmazási terület
- gyártási folyamat nem steril, steril, aszeptikus
- fertőtlenítőszer koncentrátum
- behatási idő

A fertőtlenítés mint a tisztítási folyamat része, a tisztítás validálás része is.

FERTŐTLENÍTÉS GŐZ FÁZISBAN

H₂O₂ FOLYAMAT: HELYISÉG LEVEGŐ FERTŐTLENÍTÉS

IQ,OQ: PEA PQ: ciklus optimalizálást követő validálás



Gázosítás: „kill” hatás

Inaktiváltság igazolása: SAL ≤ 10⁻⁶

HVAC rendszerbe beépített generátor, hány zónát lát el vagy mobil generátor

H₂O₂ FERTŐTLENÍTÉSI FOLYAMAT VALIDÁLÁSA

KRITIKUS PARAMÉTEREK:

Helyiség méretei, mintavételi terv

Kondicionálás: idő, relatív páratartalom

Gázosítás: idő, gáz adagolási sebesség [g/perc]

Kiszellőztetés: idő, légáram

Validálni az optimált ciklust kell.

Fertőtlenítés hatékonysága (PQ):

baktérium:

biológiai indikátorra (*Geobacillus stearothermophilus* ATCC 12980)

SAL: 10^{-6} (6log csökkenés)

vírus:

vírus törzs

min. 10^4 vírus csökkenés



Automatikus sterilizálás (SIP) berendezés tisztítás után: SAL 10^{-6} !

5. SZÁLLÍTÁSI FOLYAMAT VERIFIKÁLÁS - I (GMP Annex I5 új követelmény)

| Szállítási folyamat | |
|--|---|
| vonatkozik | nem vonatkozik |
| A gyártótól a <ul style="list-style-type: none"> • forgalmazóhoz • nagykereskedőhöz • a gyógyszerárba | A szállítás a <ul style="list-style-type: none"> • nagykereskedőtől • importőrhez |

| Szállítás verifikálás | |
|---|---|
| meghatározott | Nincs meghatározva |
| <ul style="list-style-type: none"> • a tervezett utak dokumentált bizonyítéka • az utak verifikáltak= ellenőrzöttek • a verifikálás vonatkozik a szerzonális változásokra (évszakok) | <ul style="list-style-type: none"> • a dokumentáció típusa • az eltérés kezelés módja • a változás kezelés módja |

5. SZÁLLÍTÁSI FOLYAMAT VERIFIKÁLÁS - 2

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



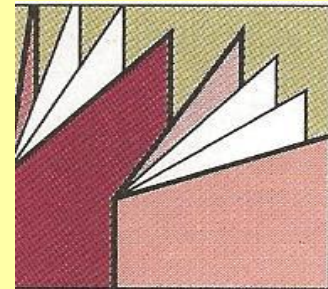
Verifikálás:

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



Validálás:

- az egész szállítási folyamat dokumentált igazolása



CÉL: A FOLYAMATOS MEGFELELŐSÉG BIZTOSÍTÁSA!



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!