

Kvalifikálás és folyamat validálás

Kvalifikációk fajtái

Hegedüs Gézáné dr.

SE GYTK

szakgyógyszerész képzés

2019. május 25.



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!)

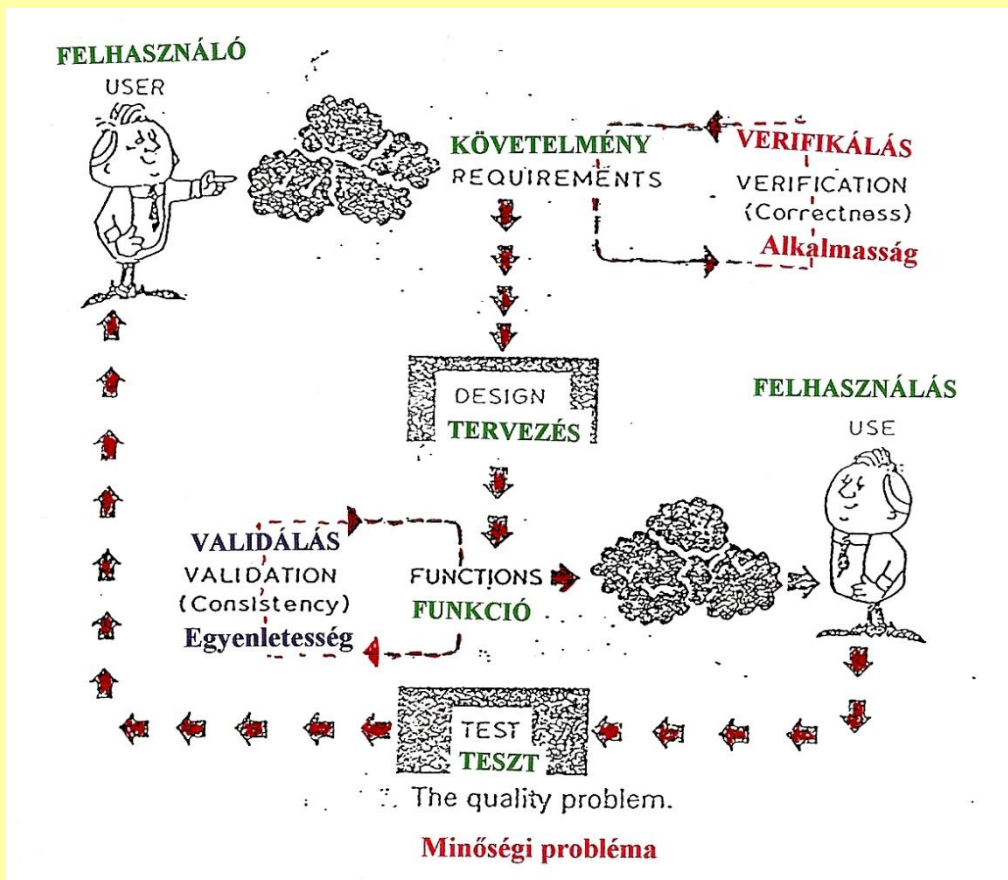
□ **Validálás:**

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



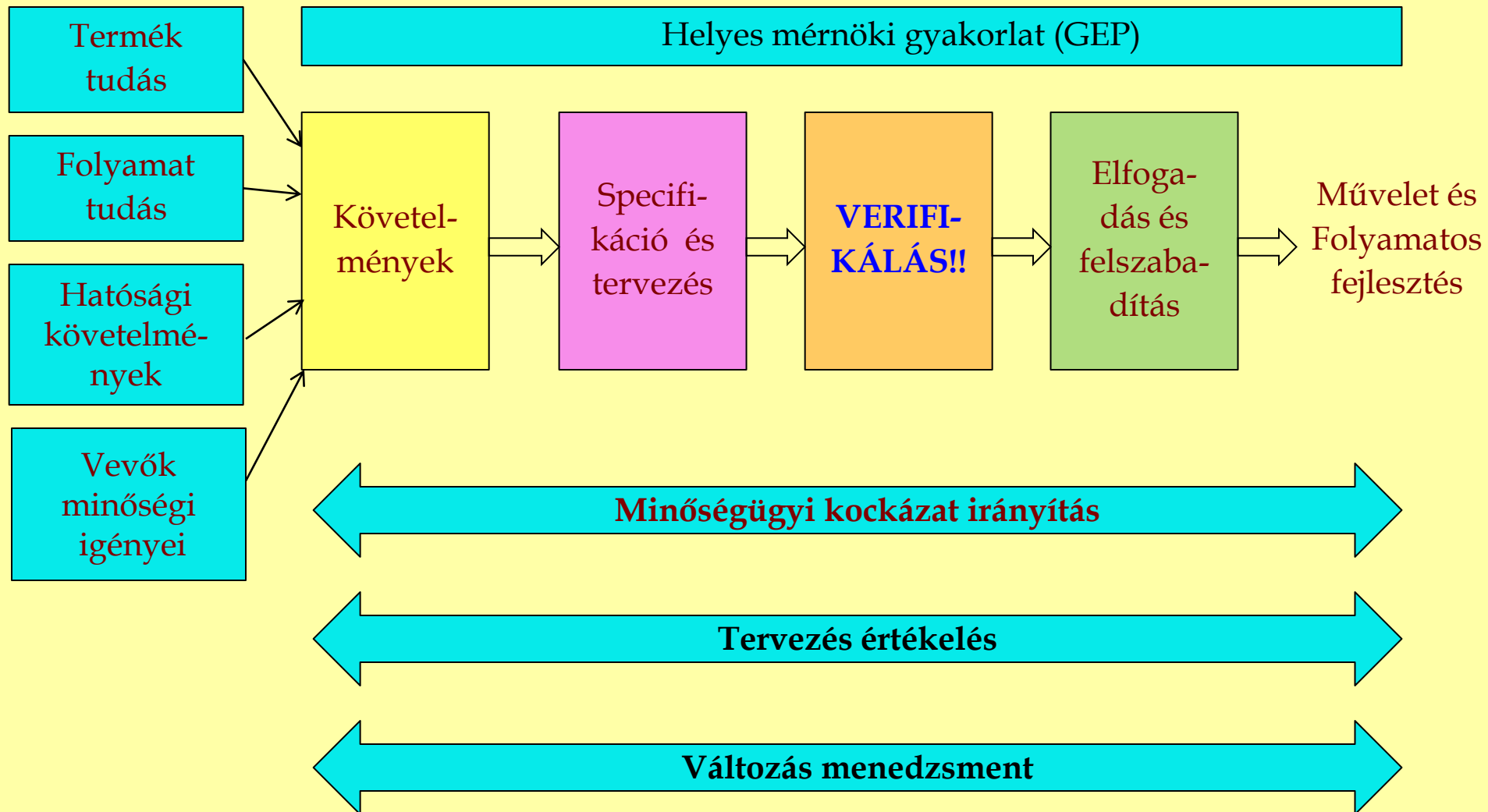
Igazoló ellenőrzés.

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

Érvényesítő ellenőrzés.

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

ASTM E 2500-7 Standard Guide for Specification, Design and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Systems and Equipment

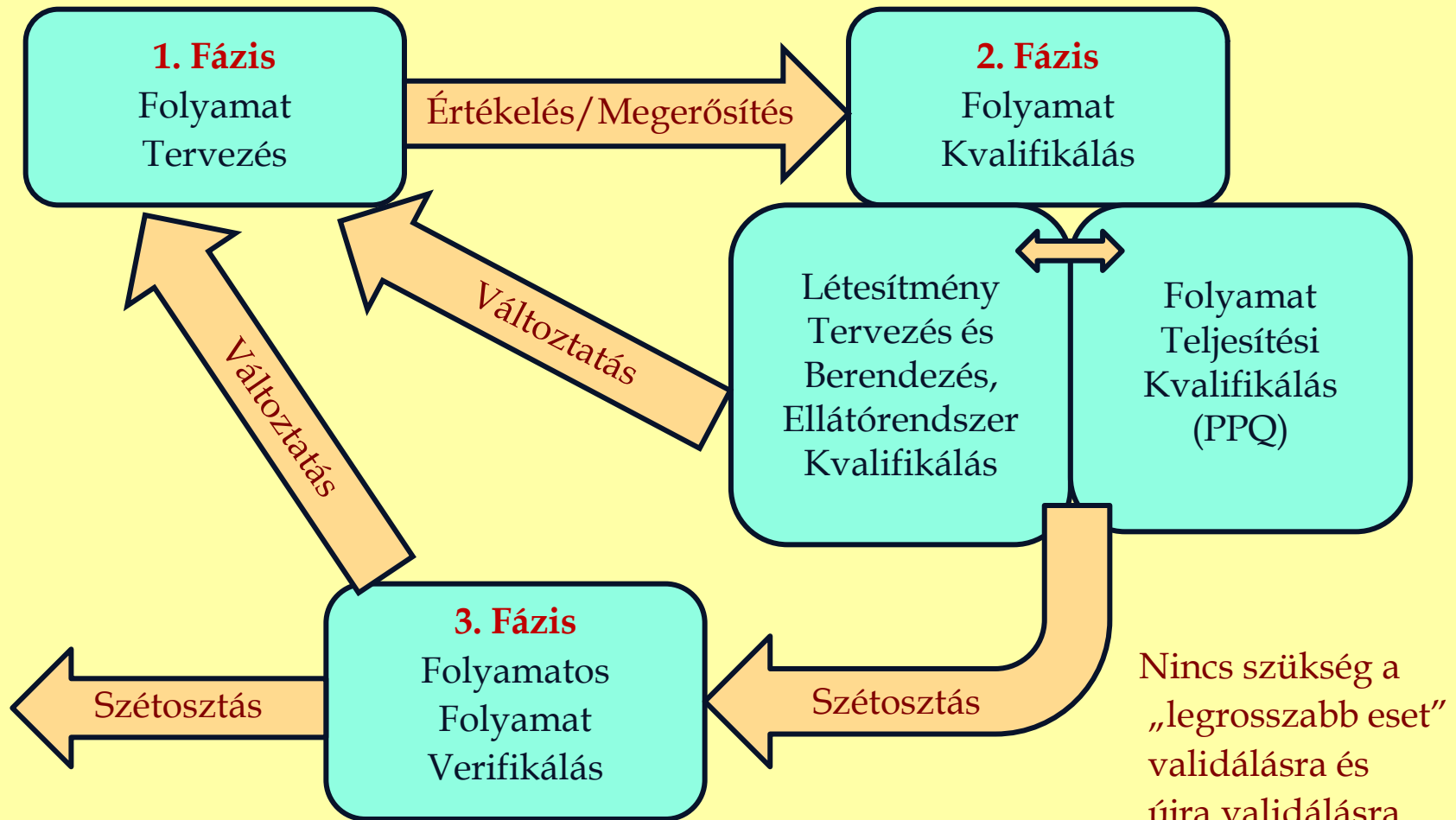


TERMINOLÓGIA – FDA Process Validation - 2011

Folyamat validálási életciklus

(EU: Folyamat fejlesztés)

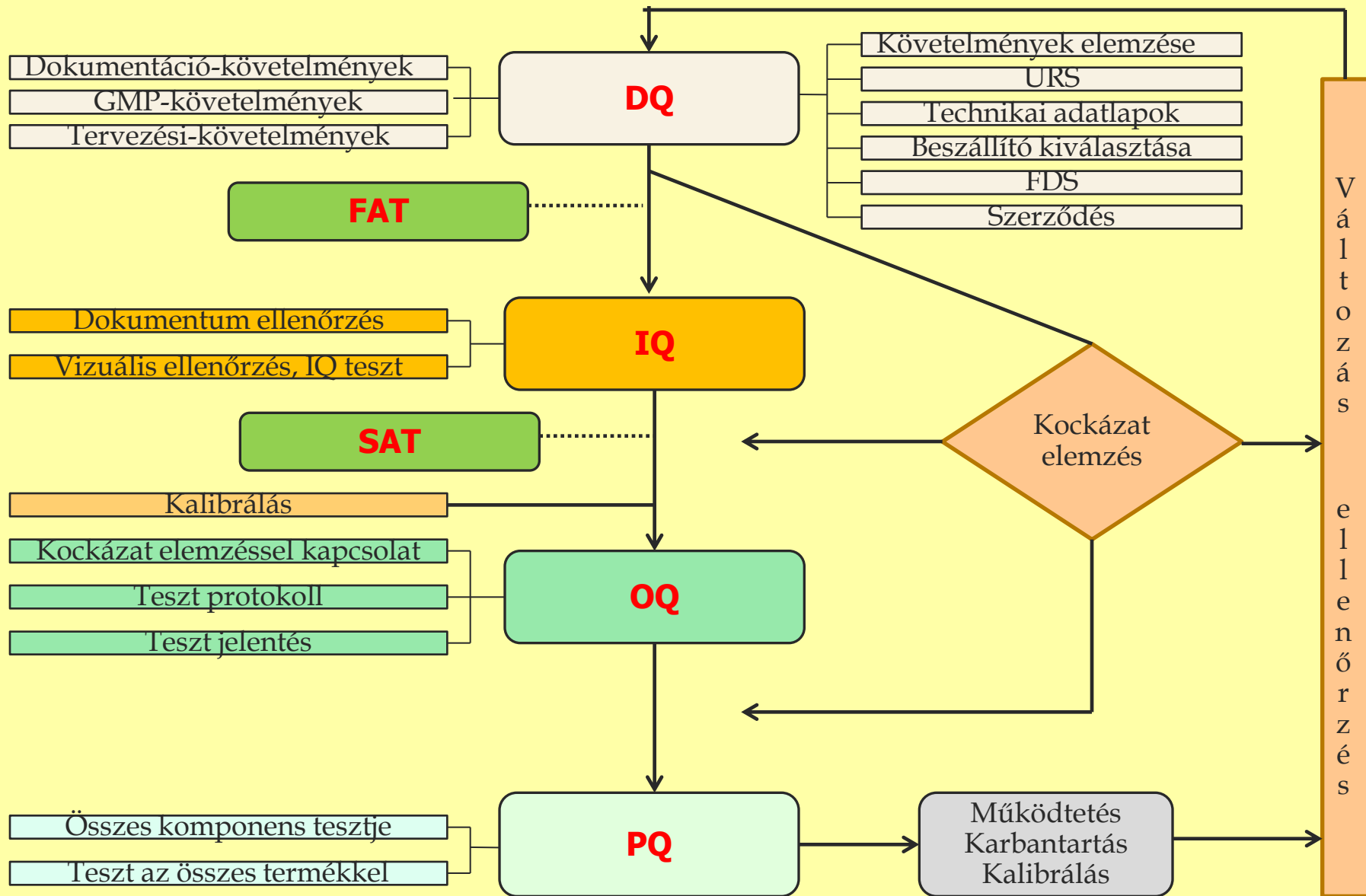
(EU: Folyamat validálás)



FDA: Continued Process Verification- statisztika!

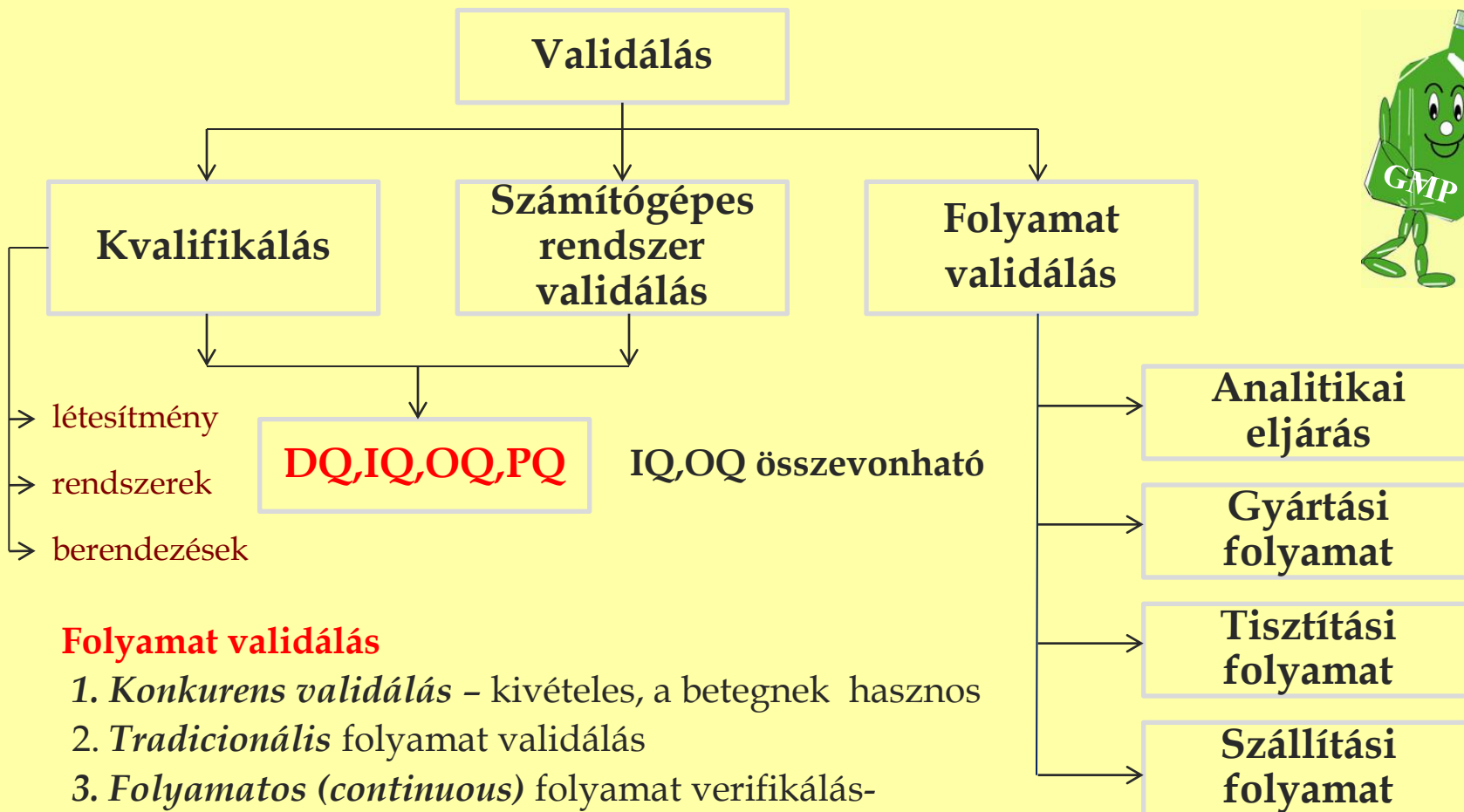
EA: Ongoing Process Verification

ÉLETCIKLUS KVALIFIKÁLÁS – EU GMP Annex 15



Nyomonkövetési mátrix

KAPCSOLATOK – EU GMP ANNEX 15 - 2015

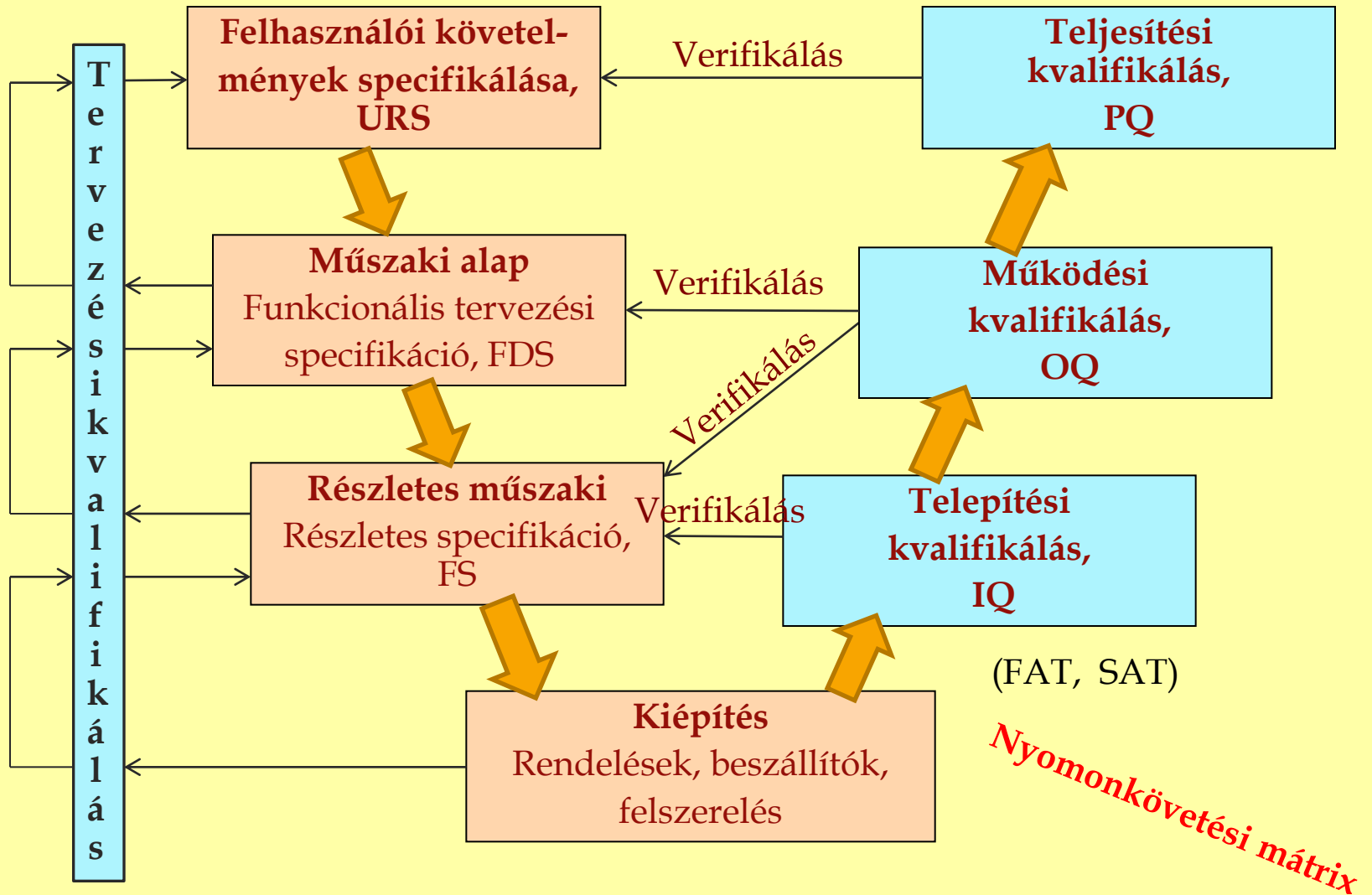


Folyamat validálás

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.

EGYSZERŰSÍTETT V MODELL – EU GMP Annex 15



BERENDEZÉSEK, RENDSZEREK MEGHATÁROZÁSA

Azonosítás elemei:

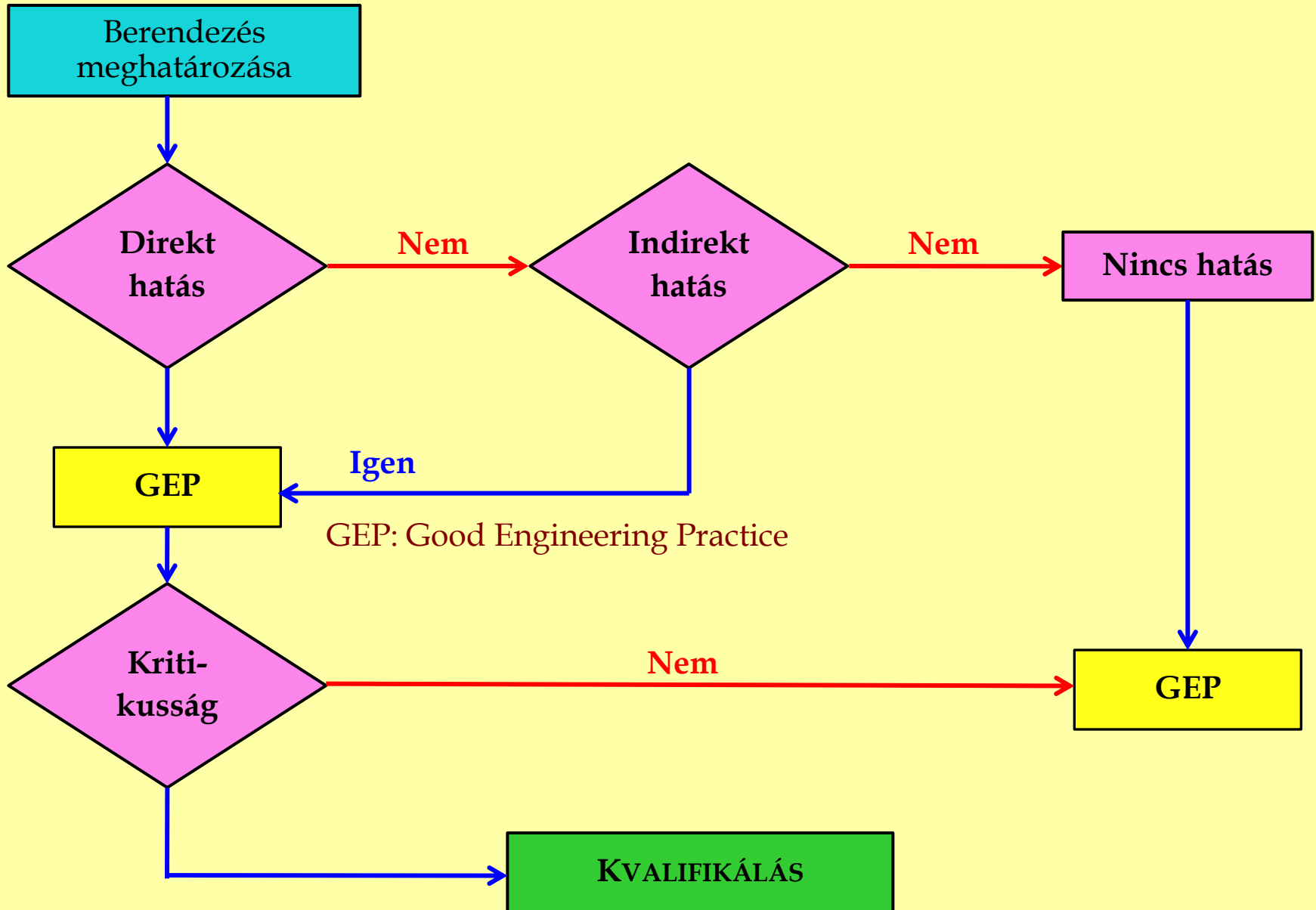
- berendezés neve: Fermentor
- gyártó:
- berendezés típusa: levegőliftes
- berendezés jellemzője: 5,0liter; CIP-SÍP rendszerrel
- gyári szám:
- üzemi azonosító:
- telepítés éve:
- telepítés helye:
- szoftver:
- kategória:



Berendezés határainak meghatározása:

Mi tartozik a fermentorhoz illetve mi nem, illetve hol a határ?
csatlakozó vezetékek?! kondenzvíz levezető? mintavevő cső? táptalaj
bevezető cső?

KVALIFIKÁLÁS - GEP?



GEP: GOOD ENGINEERING PRACTICE

Helyes műszaki gyakorlat jelentése:

Olyan műszaki módszerek és standardoknak a kialakítása, amelyeket a termék teljes életciklusán át alkalmazva megfelelő, költség érzékeny megoldásokat eredményeznek.

GEP tartalmazza:

- A szolgáltató rendszerek, berendezések *tervezése, telepítése* vegye figyelembe a cGMP, az ártalmatlansági, a környezeti, az ergonómiai, a működési, a karbantartási, az ismert ipari előírásokat és a törvényes követelményeket,
- *professzionális és kompetens menedzselés*, műszaki megelőzés és a megbízhatóság igazolása,
- *megfelelő dokumentáltság*, beleértve a sematikus ábrákat, a telepítési rajzokat, a vizsgálati bizonylatokat, a karbantartás és működési kézikönyveket (belső SOP - kat) törvényes inspekciós bizonylatokat stb.

I. HATÁS A TERMÉK MINŐSÉGÉRE? - I

Nitrogén rendszer liofilizálásnál

Nr	VIZSGÁLATI KÉRDÉSEK	IGEN	NEM	MAGYARÁZAT
1	Közvetlenül érintkezik a termék vagy a termék komponens a rendszerrel?		✓	A gyártó térbe vezetve inertizálásra
2	Közvetlen hatása van a rendszernek a termék minőségére?	✓		Bomlás megakadályozása a cél
3	A rendszerre tisztítási előírás van? Dedikált vagy kampányban alkalmazva		✓	Kampányban alkalmazva
4	A rendszer a végtermék stabilitására hat?	✓		Bomlást akadályoz meg
5	A rendszer olyan adatokat hoz létre, amelyek a sarzs felszabadítást meghatározzák?		✓	Csak közvetve határoz meg minőségi adatokat
6	A rendszer szabályozza-e, ellenőrzi-e a folyamatot?		✓	
7	A rendszer kiszolgál-e egy vagy több direkt hatású rendszert, berendezést?	✓		Liofilizáló gépet

Értékelés: Közvetlen hatása van = **Kritikus rendszer: GEP+Kvalifikálás** Hegedüs Gézáne dr. - 2019.05.25.

I. HATÁS A TERMÉK MINŐSÉGÉRE? -2

Kvalifikálást kell-e alkalmazni?

VÁLASZ	HATÁS A TERMÉKRE	GMP KATEGÓRIA	KVALIFIKÁLÁS
Az 1 – 6 kérdés valamelyikére pozitív válasz	Direkt hatás	Kritikus	Kvalifikálás kötelező
Csak a 7. kérdésre pozitív a válasz	Indirekt hatás	Jelentős (Hasznos) Kritikus paraméterre hat Nem kritikus paraméterre hat	Kvalifikálás kötelező Nem kell kvalifikálni
Minden kérdésre negatív válasz	Nincs hatás	Nem jelentős (Segítő)	Nem kell kvalifikálni

I. HATÁS A TERMÉK MINŐSÉGÉRE? - 3

Kritikusság szerinti besorolás üzemenként

KRITIKUSSÁGI SZINT	SZOLGÁLTATÓ RENDSZEREK, BERENDEZÉSEK
MAGAS (1)	LAF, H ₂ O ₂ GENERÁTOR, WFI (media!), PS (SIP), N ₂ gáz, AUTOKLÁV, FERMENTOR, TARTÁLYOK, SZEPARÁTOR, HŰTŐSZOBA, MIKROSZŰRŐ, ULTRASZŰRŐ, MÉLYSZŰRŐ, STERIL SZŰRŐ, TÖLTŐGÉP, SCADA adatrögzítő rendszer, LIOFILIZÁLÓ GÉP
KÖZEPES (2)	HVAC, HPW (mosogatáshoz), RÁZÓGÉP, MOSOGATÓGÉP, BMS, CSOMAGOLÓGÉP, KUPAKOLÓGÉP
ALACSONY (3)	VÍZ KEZELŐ RENDSZER (Ivóvíz, Lágyvíz, Hűtővíz), Kompresszor

I. HATÁS A TERMÉK MINŐSÉGÉRE ? - 4

Kritikus berendezéseknél és a kritikus termék minőségi paraméterre ható jelentős berendezéseknél a kritikusság mértékének megállapítása a legrosszabb eset alapján a kvalifikáció gyakoriságának meghatározása.

PONT-SZÁM	HATÁS A TERMÉK MINŐSÉGÉRE	KVALIFIKÁLÁS GYAKORISÁGA
4	KÉSZTERMÉK: 100%-os minőségi veszteség, átdolgozás nem lehetséges FÁZISTERMÉK: Következő fázisokban a minőségi hiba nem javítható	12 hónap
3	KÉSZTERMÉK: Minőségi veszteség, átdolgozás lehetséges	18 hónap
2	FÁZISTERMÉK: Következő fázisokban a minőségi hiba javítható	24 hónap
1	Minőségi hiba nem lép fel, de a kihozatal csökken	36 hónap

Ez csak a normál működésre vonatkozik, ha változás van arra nem érvényes!!!

2. TERVEZÉSI KVALIFIKÁLÁS - I

Tervezési kvalifikálás: dokumentált verifikálása annak, hogy a javasolt üzemek, rendszerek és berendezések javasolt tervei megfelelnek a felhasználási célnak.

Felhasználói követelmények, URS

Tervezési funkcionális specifikáció, DFS

technikai követelmények

Kockázat kezelés

Funkcionális specifikáció, FS

műszaki dosszié és kapcsolódó dokumentumok

Tervezési kvalifikálás

Tervezés GMP megfelelőség igazolása



Jóváhagyás

Nyomonkövetési mátrix, TR

áttekintő dokumentum a felhasználói igényektől a kvalifikálás végrehajtásáig

FELHASZNÁLÓI KÖVETELMÉNYEK, URS - I

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

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

A validálási életciklus referencia pontja az URS.

☐ *Kritikusság* meghatározása, szempontok:

- GMP 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 pld. 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

FELHASZNÁLÓI KÖVETELMÉNYEK, URS - 2

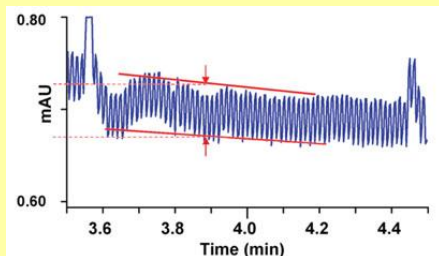
A felhasználói követelmények elemei:

- az üzem, a szolgáltató rendszer, berendezés leírása
- hatósági követelmények (GMP, technikai biztonság, környezeti...)
- dokumentációs követelmények (diagram, konstrukciós terv, alkatrész lista...)
- környezeti feltételek (tisztta tér, szolgáltató rendszerek, helyiség hőmérséklete...)
- biztonsági berendezések (elektromos és mechanikai zárás, nyomás csökkentés...)
- technikai dimenziók (telepítési dimenziók, berendezés súlya)
- anyag minőség (komponensek megfelelőségi tanúsítványai...)
- konstrukciós követelmények (ellenőrző műszerek, mintavételi eszköz...)
- berendezés tisztítása (eljárások, CIP...)
- teljesítmény adatok (sarzs méretek, folyamat paraméterek...)
- ellenőrzések (automatikus folyamat kontroll, dokumentáció...)
- kalibrálás (mérési tartomány, mérési pontok, kalibrálás terv...)
- karbantartás (rutin és megelőző, karbantartási szerződés...)

TERVEZÉSI FUNKCIONÁLIS SPECIFIKÁCIÓ - DFS

HPLC automata mintavevőnél

FUNKCIÓ	UR	DFS	MEGFELELÉS
Automata mintavevő kapacitás	$\geq 90 \times 2 \text{ ml}$ ampulla	100x2 ml amp.	Megfelel
Injekciós térfogat pontosság	$\leq 1\%$ 10 μl injekciós térfogat	$\leq 0.5\%$ 10 μl injekciós térf.	Megfelel
Áramlási arány tartomány	1 - 5ml/perc	0,1 - 10ml/perc	Megfelel
Alapzaj	$< \pm 2 \times 10^{-5}$ AU	$< \pm 4 \times 10^{-8}$ AU	Megfelel
Billentyűzet kontrol	Kontrol a helyi felhasználó interfésznél	Kontrol a helyi felhasználó interfésznél	Megfelel



FUNKCIÓ ÉS HATÁSELEMZÉS

TÖLTŐ - ÉS KUPAKOLÓ GÉP + CRABS

KRITIKUS FOLYAMAT- ÉS KONTROLL PARAMÉTER A VALIDÁLÁS RÉSZÉ LEGYEN!



ELEM	FUNKCIÓ	KRITIKUSSÁG	KRITIKUS FOLYAMAT-PARAMÉTER	KRITIKUS KONTROLL PARAMÉTER	KRITIKUS MINŐSÉGI TULAJDONSÁG
cRABS HEPA szűrő	„A” tér	Kritikus	Légmennyiség (légcsereszám)	Nem élő részecske szám	Sterilitás
Töltőgép	Töltés	Jelentős	Töltési sebesség	Kihozatal (GMP)	-
Töltőfej, töltőtű		Kritikus	Töltési térfogat	Töltettömeg	Hatékonyság
Szint érzékelő	Hibás töltés	Kritikus	Töltési térfogat	Töltettömeg	Hatékonyság
Kupakoló	Fiola zártság	Kritikus	Záróerő	Zárás integritás	Stabilitás

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!

FDA nem hivatalos követelmény, de általában elvárt gyakorlat.

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:*

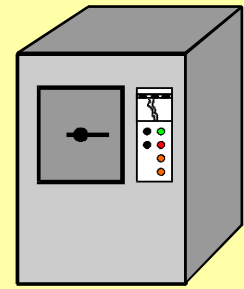
- szoftver komplexitása: konfigurálható, nem konfigurálható, egyedi
- berendezés komplexitása: mechanikai, (sterilizáló, liofilizáló)
- hiba azonosítása: könnyű, nem azonosítható

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

Működési
kvalifikálás, OQ

Üzemelési vagy telje-
sítési kvalifikálás, PQ

GMP 15.melléklet: Kvalifikálás és validálás

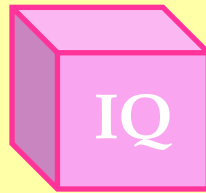
IQ: új vagy átalakított létesítményre, rendszerre,
berendezésre

OQ: specifikációnak megfelelés igazolása

sikeres OQ után véglegesíthetőek az SOP-k,
létesítmény, rendszer, berendezés hivatalos
„felszabadítása”.

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

Új szabály: IQ - OQ összevonható



Dokumentált igazolása annak, hogy a telepített vagy módosított üzemek, rendszerek, és berendezések megfelelnek a jóváhagyott telepítési terveknek, valamint a gyártó ajánlásának.

Tartalmazza, de nem kizárólagosan:

- a komponensek, mérőműszerek, berendezések, csővezetékek és szolgáltató rendszereknél a műszaki rajzok és a specifikációk szerinti helyes telepítés igazolása
- az előre meghatározott követelmények szerinti helyes telepítés igazolása
- a gyártó működtetési és munka utasításainak és a karbantartási követelményeinek összegyűjtése és összevetése
- a mérőműszerek kalibrálása
- az anyagok szerkezetének igazolása

IQ-t minden egyes kritikus berendezésre el kell végezni.

MŰKÖDÉSI KVALIFIKÁLÁS



Dokumentált igazolása annak, hogy a telepített vagy módosított üzemek, rendszerek, és berendezések teljes egészében teljesítik a várható műveleti tartományokat.

- Komplex berendezéseknél IOQ lehetséges
- Tartalmazza, de nem kizárólagosan:
 - ❑ a folyamat, rendszer, berendezés ismeretéből származó olyan vizsgálatokat, amelyek biztosítják, hogy a tervezésnek megfelelően működjenek
 - ❑ a tesztek igazolják az alsó és felső működési határokat és/vagy a „legrosszabb eset” feltételeit
- A sikeres OQ befejeztével a szabványos működési és tisztítási eljárások, az operátorok oktatása és a megelőző karbantartási követelmények véglegesítve legyenek.

A berendezéseknél csoport szemlélet(grouping) alkalmazható, (azonosságot igazolni kell) és az OQ-t a csoport 1 reprezentatív tagján kell elvégezni.

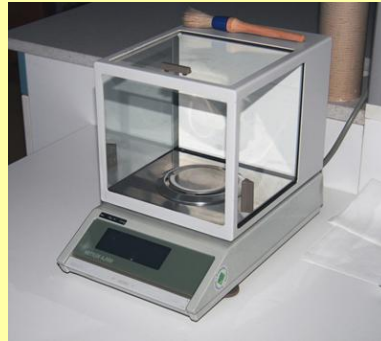
Dokumentált igazolása annak, hogy a rendszerek és berendezések teljesítése a jóváhagyott folyamat módszeren és termék specifikáción alapulva hatékony és reprodukálható.

- Általában a PQ a sikeres IQ-t és OQ-t követi, de néha a folyamat validálással együtt végezhető el
- Tartalmazza, de nem kizárólagosan:
 - ❑ a vizsgálatok a gyártási anyagokat, minősített helyettesítőket vagy szimulált termékeket használva biztosítják a normál működési feltételeknek megfelelő viselkedést a legrosszabb sarzs méretnél
 - ❑ a mintavétel gyakoriságát igazolni kell
 - ❑ a vizsgálatok fedjék le a működési tartományt, ha nincs a fejlesztési fázisban igazolt működési tartomány

A berendezéseknél csoport szemlélet (grouping) alkalmazható, azonosságot igazolni kell) és az PQ-t a csoport 1 reprezentatív tagján kell elvégezni.

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.

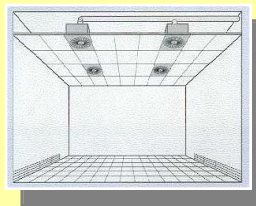


A kalibrálás annak bizonyítása, hogy egy adott műszer, mérőeszköz egy referencia eszköz megfelelő méréstartományában szolgáltatott eredményeihez viszonyítva határértéken belüli eredményt ad.

Akkreditált laboratórium!



OQ – PQ ÉRTELMEZÉSE

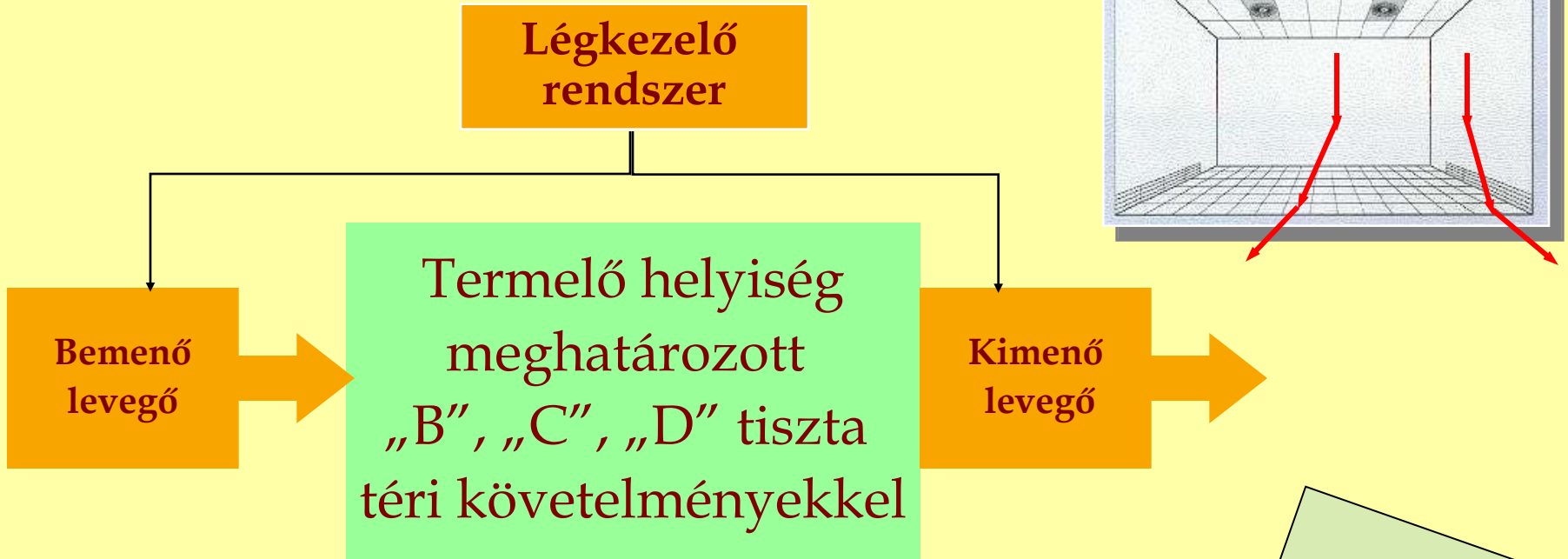


Megbízhatóság
bizonyítása !!

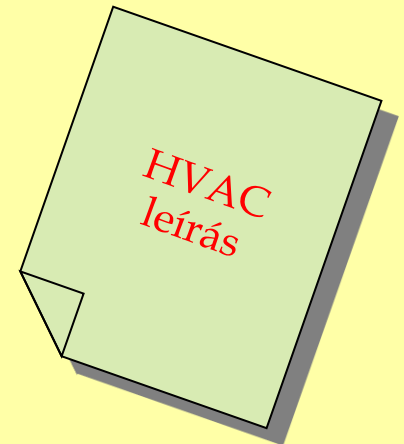


Szolgáltató rendszer Berendezés	OQ vizsgálatok	PQ vizsgálatok
HVAC, LAF	Specifikáció követelmények és paraméterek nyugalmi állapotban	Kritikus paraméterek munkavégzés közben
Hőmérséklet szabályozó rendszer	Hőtérkép üresen (minimum töltet?)	Hőtérkép termékkel tele
WFI	Specifikáció követelmények + víz minőség worst case felhasználás	Víz minőség gyártás alatt
Sterilező berendezések	Specifikáció követelmények + Üres járat	Járat minden egyes rakománnyal és minden egyes programmal
Töltőgép	Specifikáció követelmények + Töltöttömeg vízzel	Töltöttömeg worst case termékkel

HVAC – LÉGKEZELŐ RENDSZER



- 020123 HEPA vonal → 100 % friss levegő → H₂O₂ gázosítás
- 0205 HEPA vonal → gázosítás
- 0204 HEPA vonal → 20 % friss levegő recirkulálás
- 0206 HEPA vonal → 20 % friss levegő recirkulálás



Heating-, Ventillation-, Air Conditioning system

TISZTA TÉRI KÖVETELMÉNYEK

TISZTA TÉRI FOKOZAT	NYUGALMI ÁLLAPOT					MUNKAVÉGZÉS KÖZBEN					
	RÉSZECSCKE SZÁM 0,5µm		RÉSZECSCKE SZÁM 5 µm		MIKROBIOLÓGIAI CFU	RÉSZECSCKE SZÁM 0,5µm		RÉSZECSCKE SZÁM 5 µm		MIKROBIOLÓGIAI SZENNYEZÉS, CFU	
	BH	FH	BH	FH	BH	BH	FH	BH	FH	BH	FH
A	3520	2820	20	16	LM: < 1	3520	2380	20	16	LM: <1 ŰM:< 1 KM:< 1	- -
B	3520	2820	29	23	LM: <10	352 000	282 000	2 900	2 300	LM: <10 ŰM:<5 KM:<5	LM: <5 ŰM: <3
C	352 000	282 000	2 900	2 300	LM: <100	3 520 000	2 820 000	29 000	23 000	LM: <100 ŰM:< 50 KM:< 25	LM:<50 ŰM:<25
D	3 520 000	2 820 000	29 000	23 000	LM:<200	NM	NM	NM	NM	LM:<200 ŰM:<100 KM:-	LM:<100 ŰM:<50

BH: Beavatkozási határ

FH: Figyelmeztetési határ

LM: Levegő minta, CFU/m³

ŰM: Ülepítékes minta, CFU/4óra

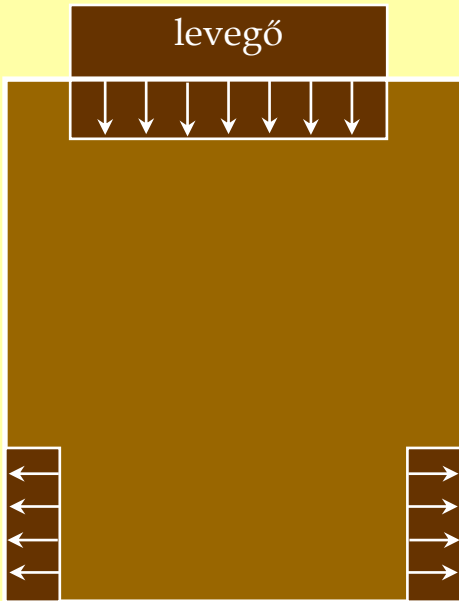
KL: kontakt lemez (D755mm), CFU/lemez

GMP 1 melléklet 2009 (felülvizsgálat alatt)

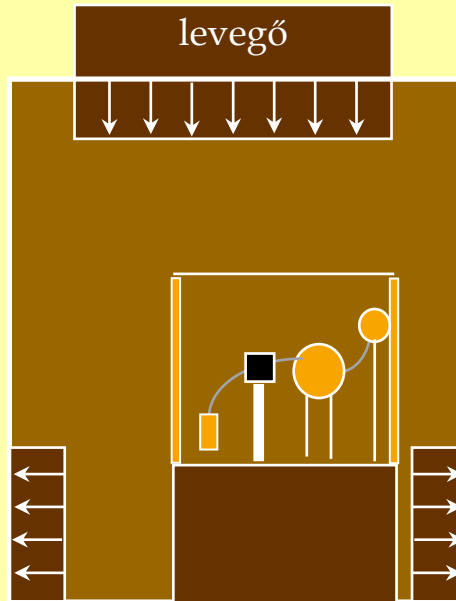
Részecske szám alapja: EN ISO 14644-1 (felülvizsgálva 2015)

HVAC KVALIFIKÁLÁS

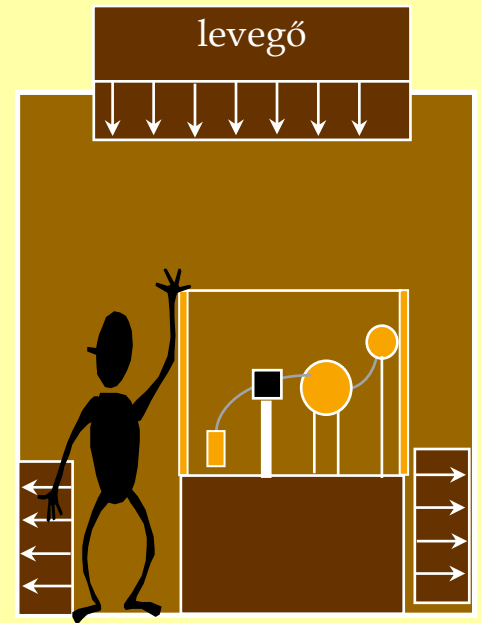
beépítéskor



nyugalmi állapot



munkavégzés közben



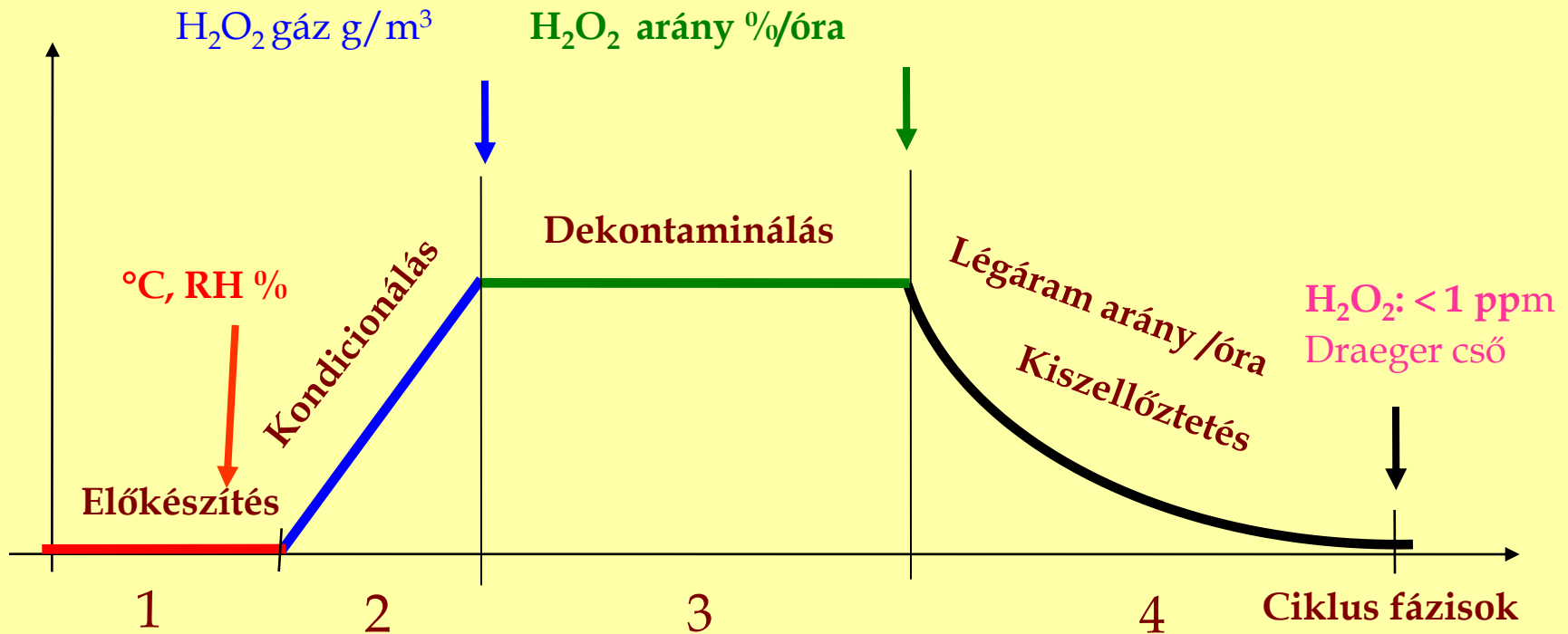
HVAC KVALIFIKÁLÁS



KVALIFIKÁLÁSI PARAMÉTER	KRITIKUSSÁG	ÚJ RENDSZER	MŰKÖDŐ RENDSZER	
		OQ	OQ	PQ
1.1 LÉGSEBESSÉG (befúvott levegő mennyisége)	Kritikus	✓	OQ3	-
1.2 LÉGCSERESZÁM	Kritikus	✓	OQ4	-
1.3 LEVEGŐ SZŰRÉS				
• SZŰRŐ INTEGRITÁS	Kritikus	✓	OQ1	-
• SZŰRŐ TÖMÍTETTSÉG	Kritikus	✓	OQ2	-
1.5 NEGATÍV, NYOMÁS	Kritikus	✓	OQ6	Monitorozás
2.6 +2.11 POZITÍV	Jelentős	✓	OQ6	Monitorozás
LEVEGŐ MIKROBIOLÓGIAI TISZTASÁG				
2.1 „B” TÉR	Jelentős	✓	OQ7	PQ2
2.4 „C” TÉR	Jelentős	✓	OQ7	PQ2
2.10 „D” TÉR	Jelentős	✓	OQ7	PQ2
LEVEGŐ TISZTASÁG, RÉSZECSCKE				
2.3 „B” TÉR	Jelentős	✓	OQ5	PQ1
2.7 „C” TÉR	Jelentős	✓	OQ5	PQ1
2.12 „D” TÉR	Jelentős	✓	OQ5	PQ1
KITISZTULÁS	Stabil	✓	-	-
LEVEGŐ ÁRAMLÁS IRÁNYA	Stabil	✓	-	-
FÉNYERŐSSÉG	Stabil	✓	-	-
ZAJSZINT	Stabil	✓	-	-

H₂O₂ RENDSZER HELYISÉG FERTŐTLENÍTÉS

IQ,OQ:PEA PQ: ciklus optimalizálás

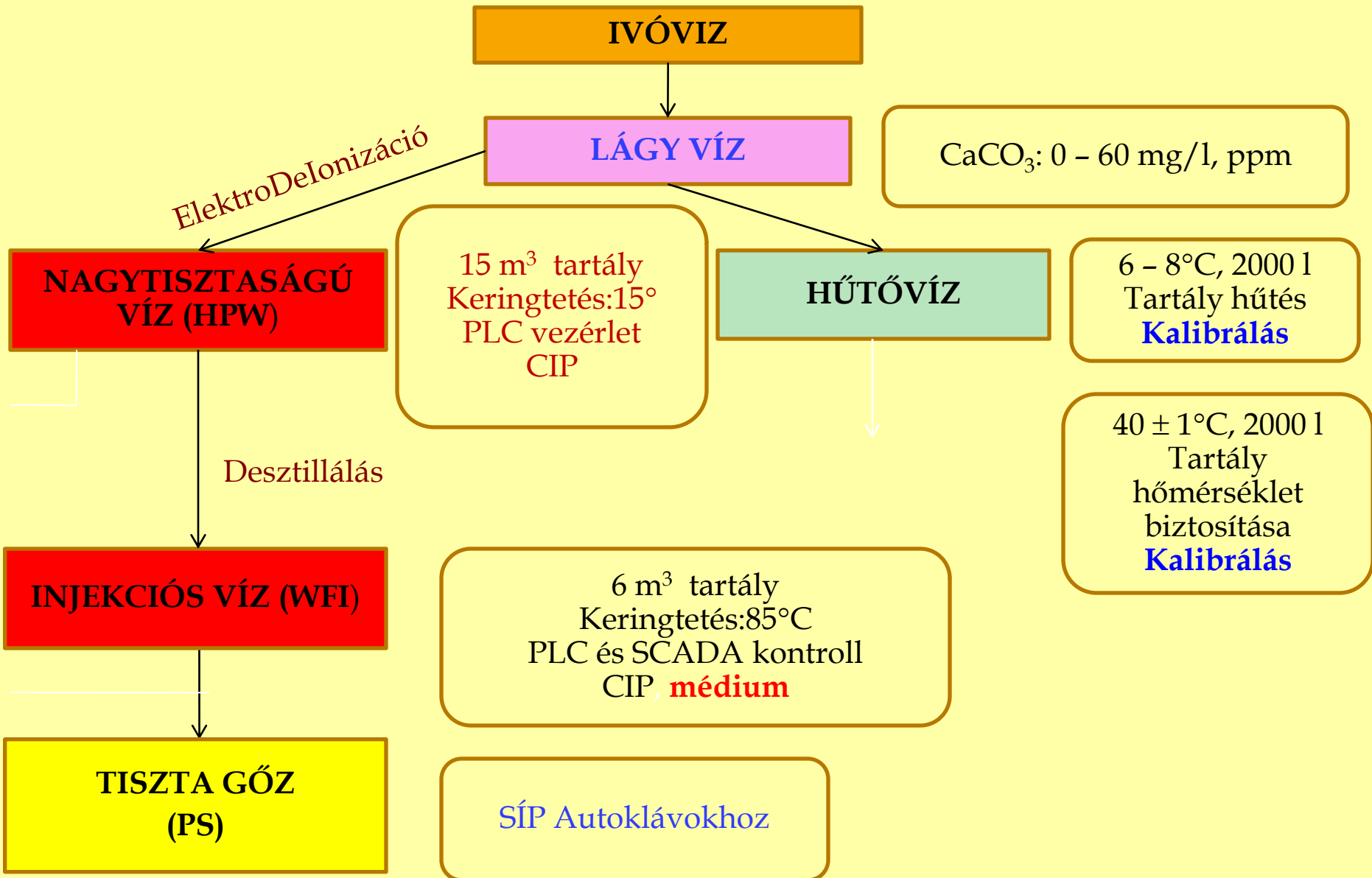


Gázosítás: „kill” hatás

Inaktiváltság igazolása: SAL ≤ 10⁻⁶

HVAC rendszerbe beépített generátor, 3 zónát lát el

VÍZ és GŐZ RENDSZEREK



VÍZ-GŐZ RENDSZEREK KVALIFIKÁLÁSA

Kvalifikálás:

SAT+OQ1: Gyártóval közös

OQ2: vízlevétel nélkül igazolt a működés **1 hétig naponta** előremenő és visszatérő ág

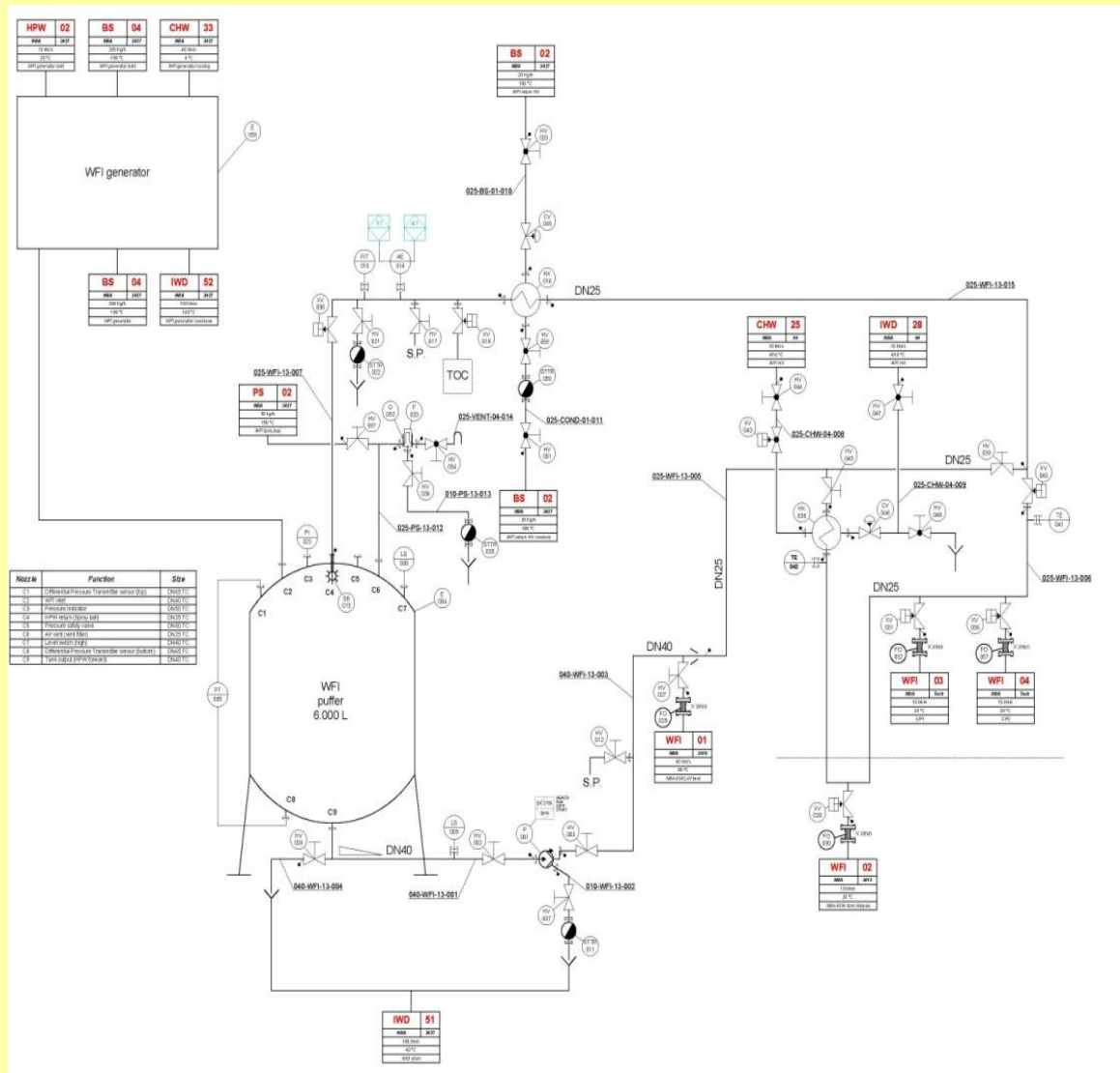
PQ1: üzemi használat **1 hét napi,**

PQ2: **1 év heti** ellenőrzés

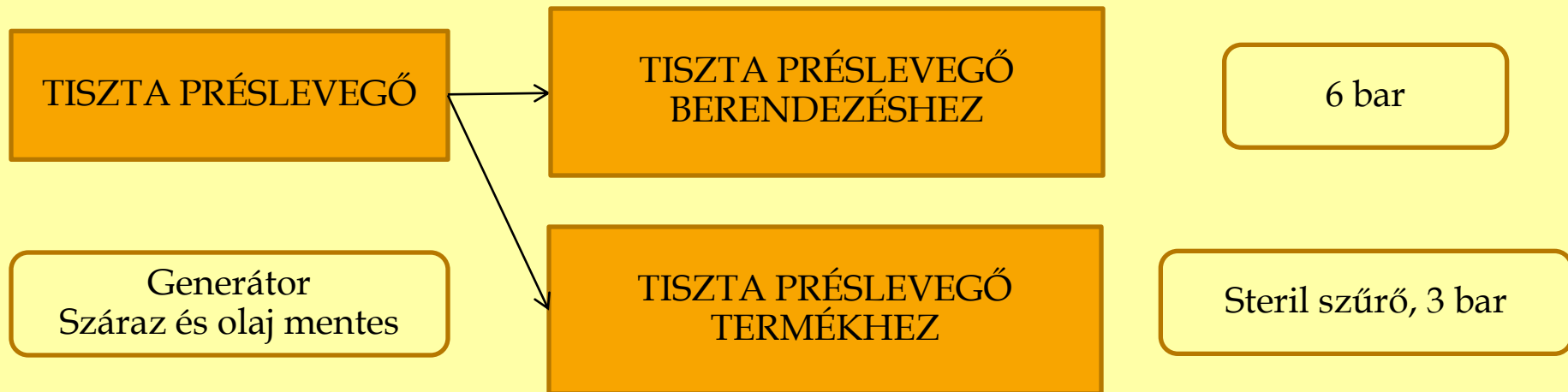
(HPW: Ph.Eur. 01/2009:1927)

WFI: Ph.Eur. 01/2009:0169

Vezetőképesség, TOC, nitrát, alumínium, mikrobiológiai tisztaság, endotoxin₉₉



GÁZ RENDSZEREK

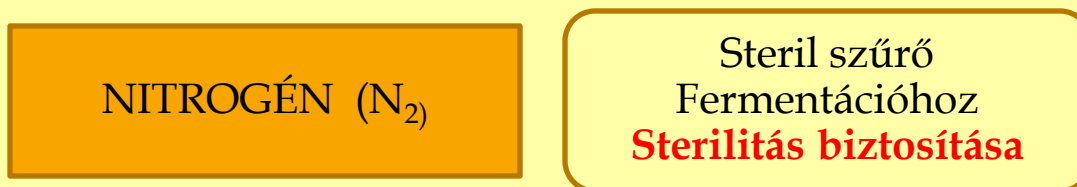


Kvalifikálás: SAT+OQ1: Gyártóval közös

OQ2: nyomásellenőrzés, folyamatos működés ellenőrzés

PQ1: 9 nap 3 naponta, PQ2: 1 év 3 havonta

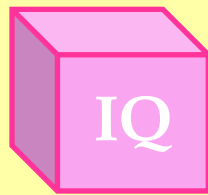
'A' térnek feleljen meg: csíra < 1 CFU / m³ és részecske: < 3520 db/m³



Kvalifikálás: Steril szűrő ellenőrzés

Folyamat validálás ⇒ sterilitás ellenőrzése

KVALIFIKÁLÁS – LAMINÁRIS BOX



VIZSGÁLAT		MEGFELELŐ IGEN / NEM	DÁTUM	ALÁÍRÁS
SZÁMA	MEGNEVEZÉSE			
IQ1	Gyártó dokumentumai			
IQ2	Felhasználó dokumentumai			
IQ3	Telepítés körülményei			
IQ4	Beállítások, adatok			
IQ5	Vezérlő egység bemenete/kimenete			
IQ6	Hardver és szoftver			

Az XY számú lamináris box telepítési kvalifikálása megfelelő, a működési kvalifikálás megkezdhető.

Dátum:

Aláírás:



KVALIFIKÁLÁS – LAMINÁRIS BOX



Vizsgálat		Kvalifikálás		Elfogadási Kritérium
száma	Megnevezése	eredeti	újra	
OQ1	HEPA szűrő integritás (felület)	X	X	$N_{0,5} \leq 3500 \text{db/m}^3$ $N_{5,0} \leq 20 \text{db/m}^3$
OQ2	HEPA szűrő tömítettség (perem)	X	X	$N_{0,5} \leq 3500 \text{db/m}^3$ $N_{5,0} \leq 20 \text{db/m}^3$
OQ3	Részecskeszám munkatérben (nyugalmi)	X	X	$N_{0,5} \leq 3500 \text{db/m}^3$ $N_{5,0} \leq 20 \text{db/m}^3$
OQ4	Légsebesség a szűrő előtt	X	X	0,36 – 0,44 m/sec
OQ5	Füst teszt (áramlás iránya)	X	-	Lamináris
OQ6	Feltisztulási időtartam	X	-	15 - 20 perc tájékoztató
OQ7	Csiraszennyezettség a munkatérben (nyugalomban)	X	X	Nyugalomban: $N_{\text{csíra}} = < 1 \text{CFU/m}^3$

Részecskeszám vizsgálathoz mintaszám: ISO 14644-1 2015 rögzített

mintavételi hely: kockázatelemzéssel

KVALIFIKÁLÁS – LAMINÁRIS BOX



Vizsgálat		Kvalifikálás		Elfogadási kritérium
száma	Megnevezése	eredeti	újra*	
PQ1	Részecskeszám munkatérben (működés közben folyamatosan)	X	X	$N_{0,5} \leq 3500 \text{db/m}^3$ $N_{5,0} \leq 20 \text{db/m}^3$
PQ2	Csirazennyezettség a munkatérben (működés közben folyamatosan)	X	X	Nyugalomban: $N_{\text{csíra}} = < 1 \text{ CFU /m}^3$

* monitorozás



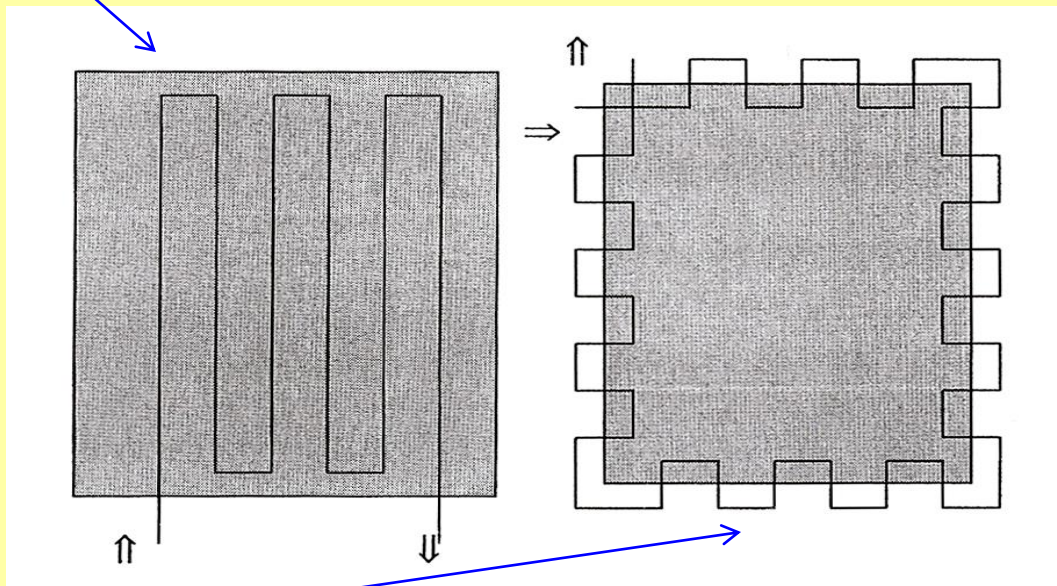
LAF KVALIFIKÁLÁS

Legmagasabb kockázat !!!!

„A” tiszta téri követelmények!!!

OQ1: Légsebesség mérés HEPA szűrő előtt anemométerrel

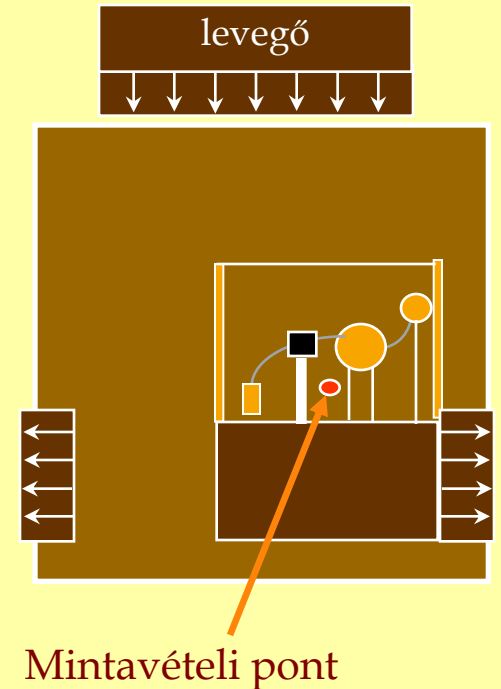
OQ2: Szűrő integritás vizsgálat részecske ellenőrzés



OQ3: Szűrő beépítési tömítettség vizsgálat

OQ4-PQ1: Fizikai részecske szennyezettség lézeres részecske számláló

OQ5-PQ2: Csíra szennyezettség levegő mintavevő , ülepítékes minta



TÖLTŐGÉP KVALIFIKÁLÁS

2. legmagasabb kockázat!!!

SMARTECH töltő-, dugózó és kupakoló gép műanyag flakonok töltésére,
Aszeptikus körülmények között, 1 – 500 ml.

Főbb részei: 2 szállítózalag
töltő rendszer
visszautasító/
mintázó rendszer
vezérlő rendszer



Kvalifikálás:

IQ: Gyártó, Smartech

OQ1: Smartech specifikáció szerinti működési paraméterek
Funkció és hatáselemzés!

OQ2: Felhasználó **töltési térfogat pontosság** meghatározása **vízzel**,
különböző töltési térfogatokra (kivehető töltési térfogat!)

Műszerek kalibráltsága!

PQ1: Médiafill, folyamat validálás, sterilitás igazolása

PQ2: Kivehető töltési térfogat igazolása termékkel.

AUTOKLÁV KVALIFIKÁLÁS - I

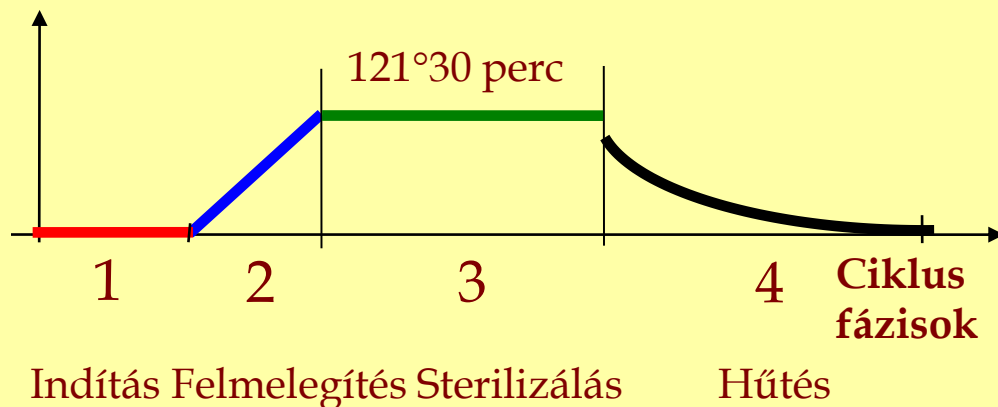
Autokláv:

Vízgőzzel meghatározott hőmérsékleten nyomáson és időtartamig a csíramentesítés.

Kritikus paraméterek:

- ❖ a sterilizálási hőmérséklet
- ❖ a sterilizálási idő
- ❖ a sterilizálási hatékonyság a teljes sterilizáló térben
- ❖ a kiegyenlítődési idő

Sterilizálási ciklus



Autokláv előlap

AUTOKLÁV KVALIFIKÁLÁS - 2

FAT: Gyártóval közös

IQ: Felhasználó

OQ1: hőmérséklet eloszlás, tartás üresen

OQ2: nyomás tartás üresen

OQ3: kiegyenlítődesi idő

OQ4: részegységek működése

OQ5: vezérlés működése

OQ6: riasztás működése

PQ1: hőmérséklet eloszlás, tartás rakománnyal

PQ2: nyomás tartás rakománnyal

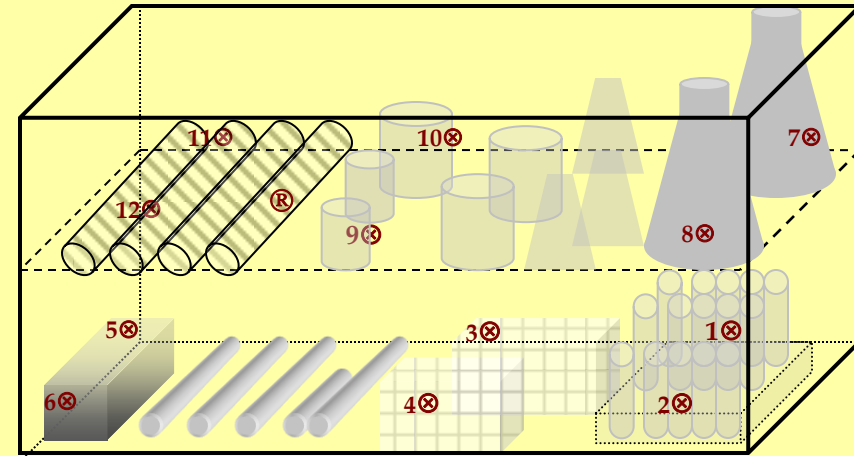
PQ3: sterilizálás biológiai hatékonysága

Elfogadási kritériumok:

Sterilizálási idő: $t_{ster} \geq 20$ perc

$T \geq 121^{\circ}\text{C}$ 1,15 bar túlnyomás

Kiegyenlítési idő: ≤ 10 perc



Ⓜ autokláv beépített termék hőmérsékletmérő szondája

xⓂ hőmérsékletmérő szondák és biológiai tesztek elhelyezése a rakományban

ÚJRAKVALIFIKÁLÁS – AUTOKLÁV

Kockázatelemzéssel

Autokláv menetek kritikussága alapján a legrosszabb eset kiválasztása

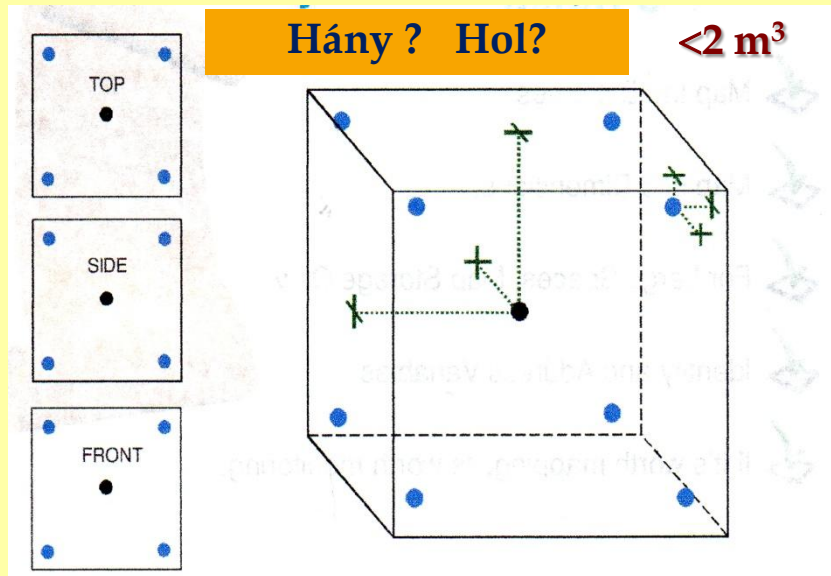
Kockázati szint	Program összetettsége (P)	Ciklusidő (C)	Rakomány érzékenysége (É)	Termék kontaktus (TK)
Magas (3)	Összetett - 5 vagy több szakaszból áll, elő /utóvákuumot, támasztó nyomást, aktív hűtést tartalmaz	Hosszú 2 óránál hosszabb	Érzékeny - 121° alatt kell járattatni (műanyag/ egyéb érzékeny anyag)	Közvetlen - Bulk vagy félkész termékkel érintkezik
Közepes (2)	Átlagos - 3-4 szakaszból áll	Átlagos 1-2 óra	Átlagos - 121°C-on járatható Üveg, műanyag stb	Közvetlen- inprocess termékkel érintkezik
Alacsony (1)	Egyszerű - 1-2 szakaszból áll	Rövid 1 óránál rövidebb	Nem érzékeny Fém stb. eszköz	Közvetett, vagy nincs termék kontaktus

Kockázati faktor = P x C x É x TK

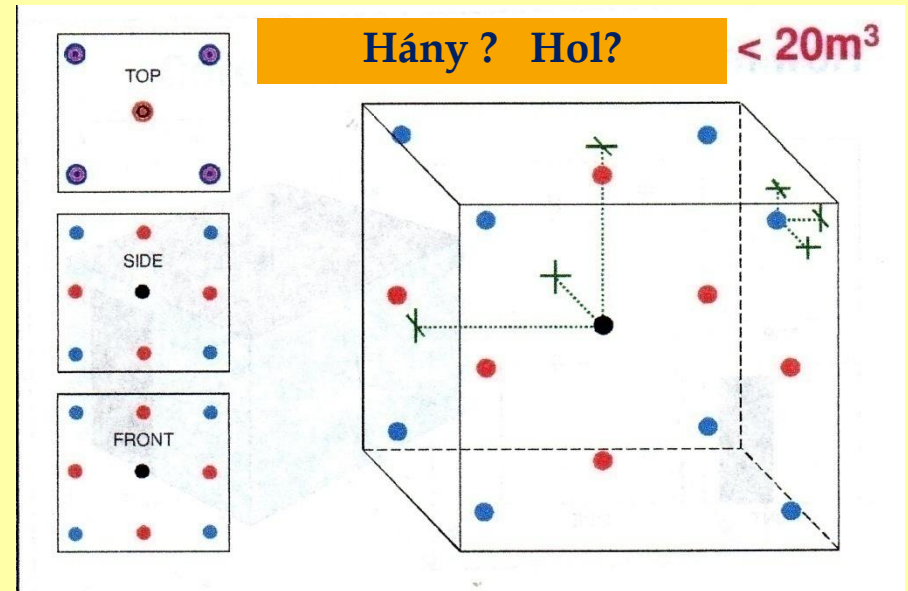
Újra kvalifikáláshoz a legmagasabb kockázati faktorú menetet használjuk.

HŰTŐSZEKRÉNY - HŰTŐSZOBA KVALIFIKÁLÁS - I

Szenzor: 9 +1 (referencia)



15 + 1 (referencia)



ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management 2011:

Kiegészítő mérési pontok kellenek a kockázat elemzés alapján.



HŰTŐSZEKRÉNY - HŰTŐSZOBA KVALIFIKÁLÁS - I

> 20 m³: csak a tárolóhely számít! WHO: 5-10 méterenként

3 dimenzióban!

Fenn →

Középen →

Lenn →



ISPE Good Practice Guide: Cold Chain Management 2011:

Kiegészítő mérési pontok kellenek a kockázat elemzés alapján.

ANALITIKAI BERENDEZÉSEK, MÉRŐMŰSZEREK

USP <1058> Analytical Instrument Qualification

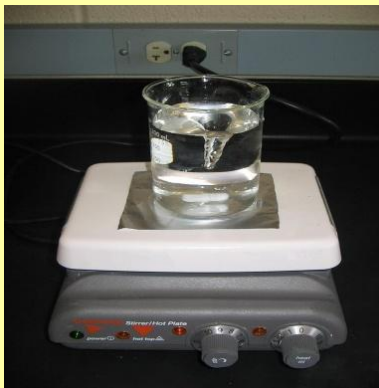
Kategóriák:

A: standard berendezések mérési képesség nélkül

B: standard berendezések és mérőeszközök, amelyek mérési értékeket biztosítanak

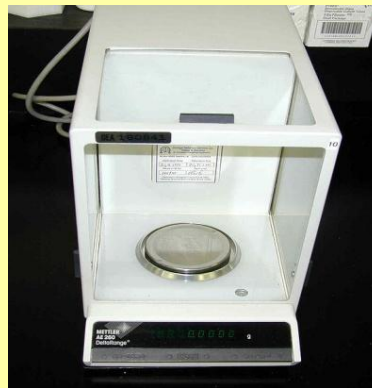
C: mérőeszközök és számítógépes analitikai rendszerek

A: Mágneses keverő



Vizuális ellenőrzés,
formális kvalifikálás
nem szükséges

B: Mérleg



Specifikációnak
megfelelés verifikálása

C: HPLC



Teljes kvalifikálás

KVALIFIKÁLÁS I ELVEK – ISPE

1. Fókusz a *gyógyszer minőségén* - a jó kvalifikálás a minőség garanciája.
2. „Követelmények”: *URS* a gyártási folyamaton alapuljon.
3. *Kockázat becslés*: kritikus minőségi tulajdonságok és a folyamat paraméterekre a hatás alapján.
4. *A kritikus folyamat paramétereken* alapuljon a kvalifikálás.
5. Az összes *tevékenység a folyamat része* legyen.
6. Kockázat alapú tevékenység: A *kvalifikálási* tevékenység feleljen meg a *komplexitásnak*.
7. Értéket segítő dokumentáció: *csak a hasznos adatok* dokumentálása
8. *Beszállító dokumentációjának* használata: ha lehetséges.
9. Vizsgálatok: a szabályos vizsgálatokat *csak egyszer* végezzük el.
10. Innováció: a *kvalifikálási program legyen flexibilis*, hogy új szempontokat, trendeket is lehessen vizsgálni.

SZÁMÍTÓGÉPES RENDSZEREK – EU GMP ANNEX I I



Számítógépesített rendszer (Computerised system)

Működési környezet

*és a köztük levő
kapcsolatok, interfész*

Alapvető követelmények:

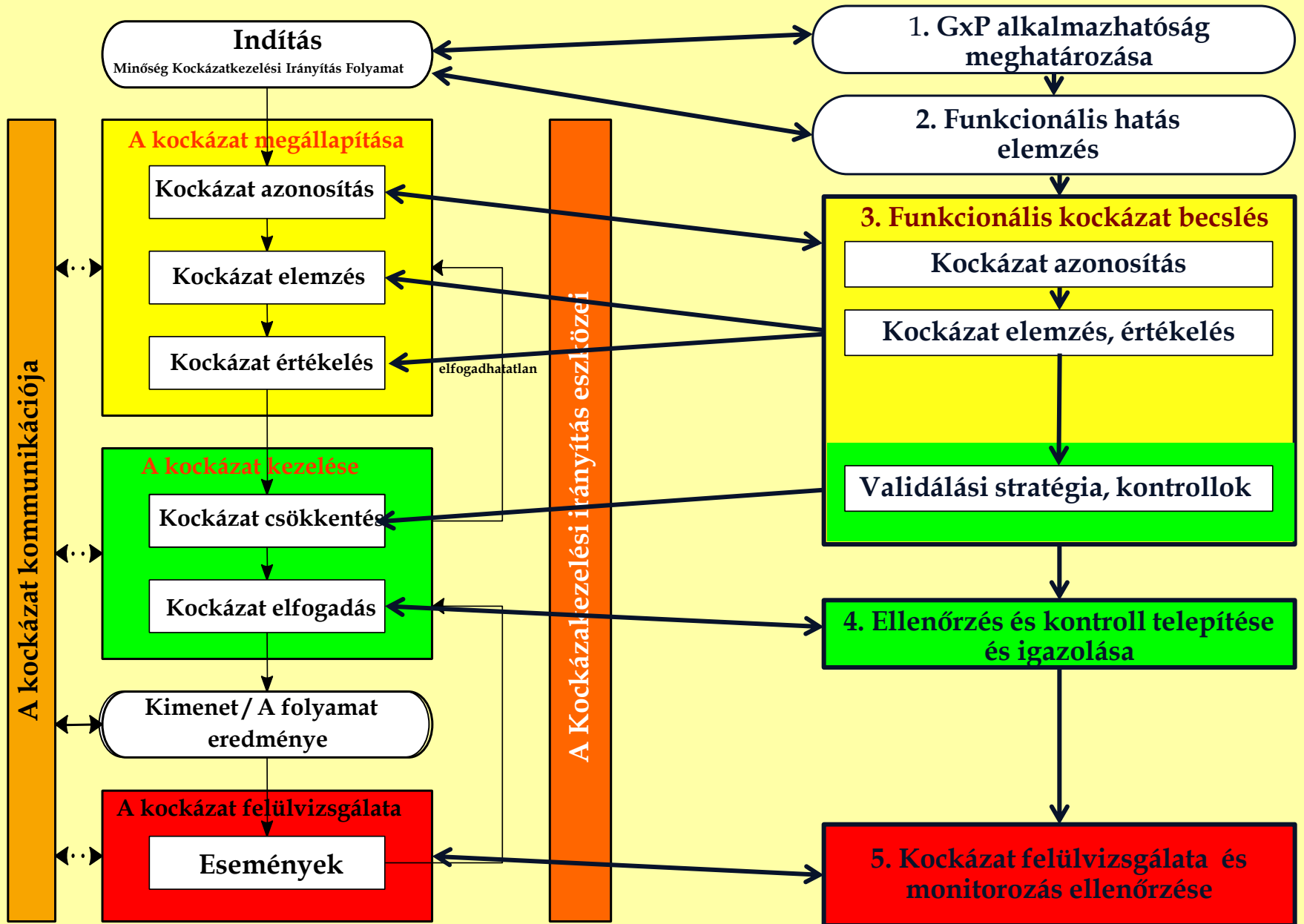
1. Pontos és megbízható működés.
2. Mentés legyen a váratlan és nem kívánt működéstől.
3. Egyértelmű dokumentációval rendelkezzen.

Új kihívás: felhő validálás!!

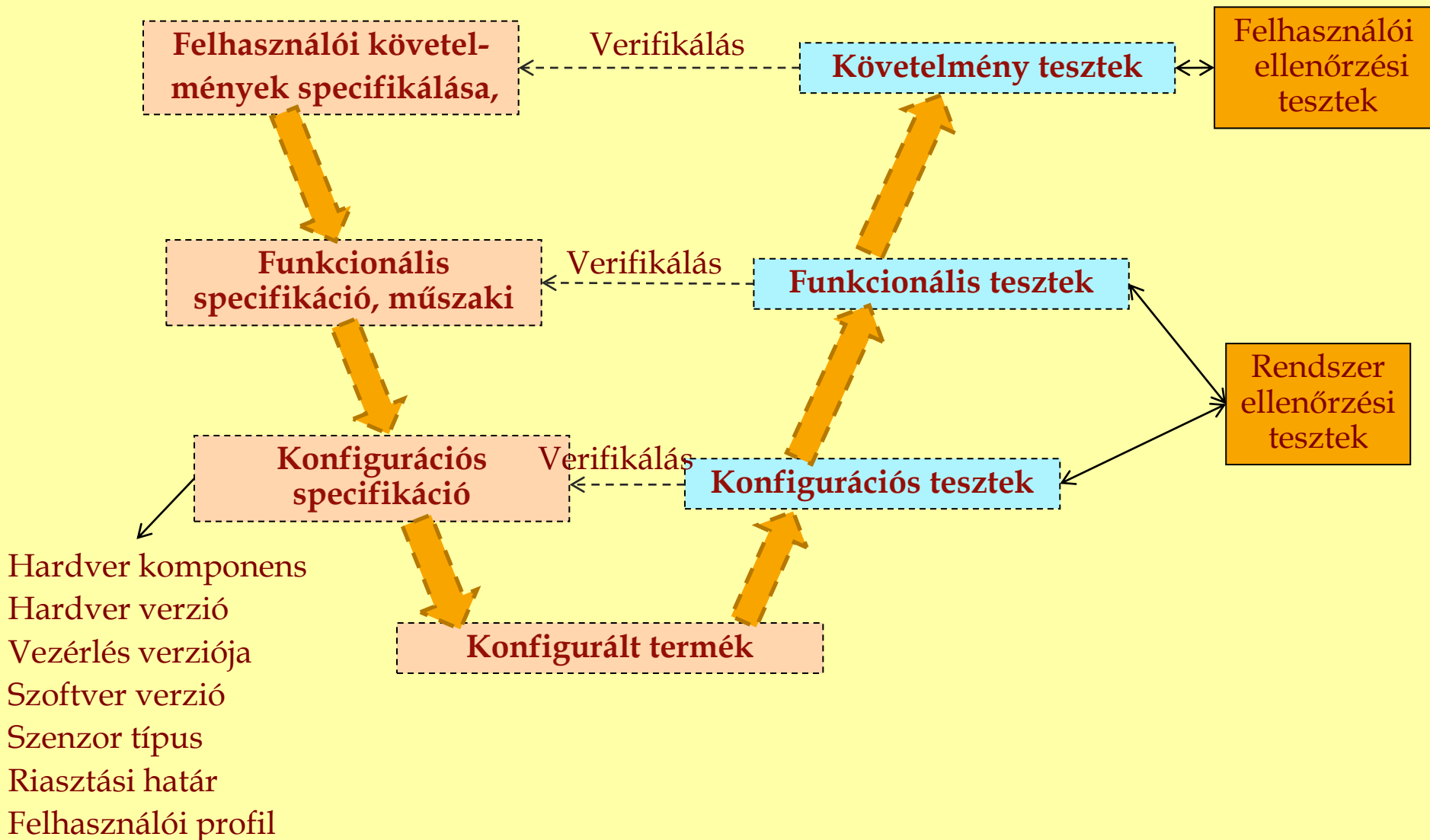
ICH Q9

KOCKÁZATKEZELÉS

GAMP 5

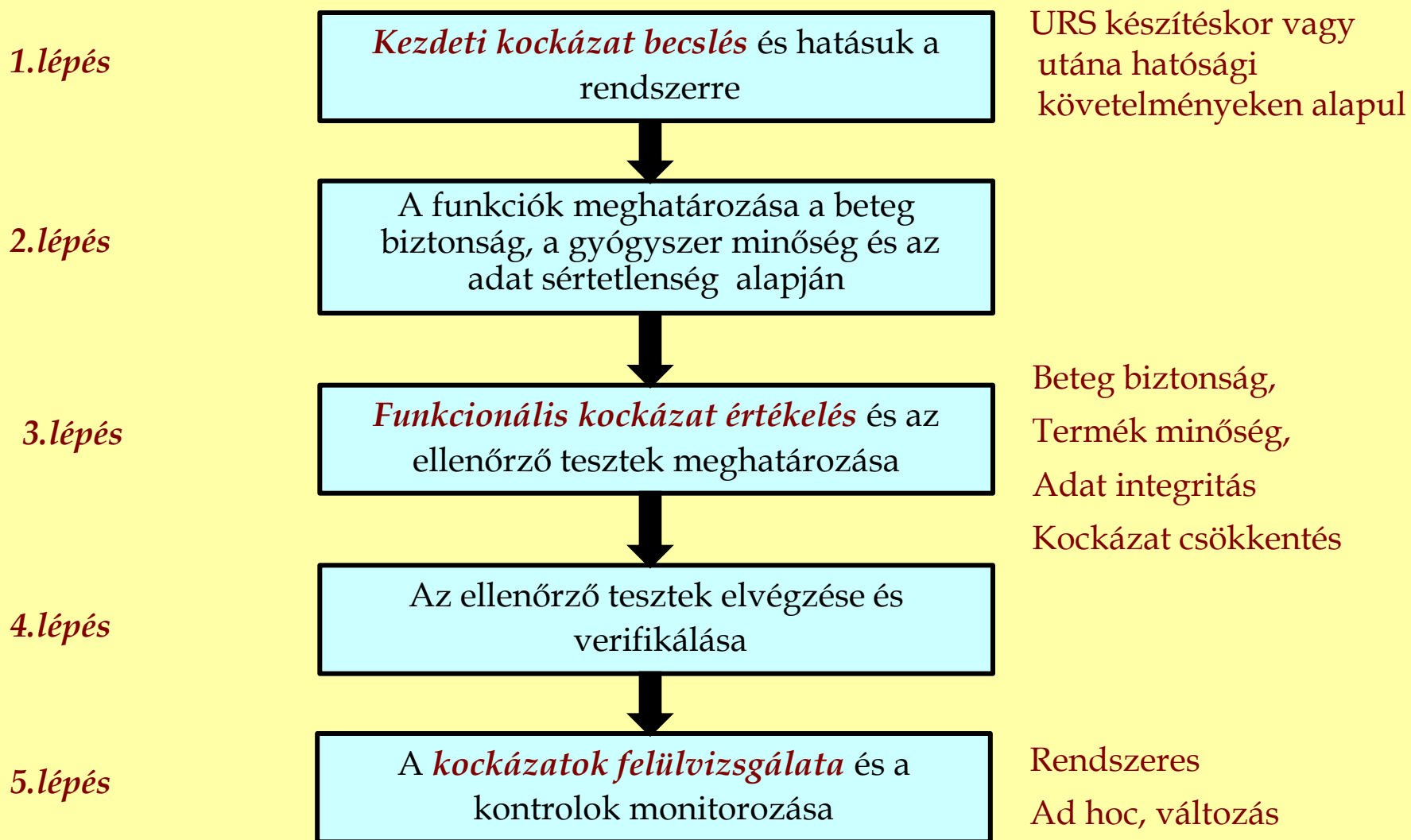


V - MODEL GAMP 5



SZÁMÍTÓGÉPES RENDSZER VALIDÁLÁS

GAMP 5: KOCKÁZAT KEZELÉSI FOLYAMAT



I. LÉPÉS: KEZDETI KOCKÁZATBECSLÉS

- ❑ Az URS készítésével párhuzamosan vagy utána készítsük el
- ❑ Az üzleti folyamatok megértésén, a hatósági követelményeken alapul.
- ❑ A számítógépesítés által bevitt kockázatokat figyelembe kell venni.
- ❑ A GxP és üzleti folyamatok kockázat ára kell fókuszálni, nem a funkcionális és technikai szempontokra.
- ❑ Meghatározza a későbbi kockázatbecslés szükségességét.

JELLEMZŐI

- *Mi a teljes üzleti kockázat?*
- *Rendszer GxP meghatározás (GMP kritikus vagy nem)*
- *A rendszernek mi a teljes hatása?*
- *Részletesebb kockázat értékelés szükséges?*

2.LÉPÉS: FUNKCIÓ HATÁS ELEMZÉS UV VIS SPEKTROFOTOMÉTER

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	Alapbeállítás ellenőrzés megfelelő
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



3. LÉPÉS: FUNKCIONÁLIS SPECIFIKÁCIÓ KOCKÁZAT ELEMZÉS

Kockázat	Kritikusság, A			Komplexitás, B
	Beteg biztonság	Termék minőség	Adat integritás	
Alacsony 3	Nincs károsodás	Nem felszabadítható	Csökken, 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

SZÁMÍTÓGÉPES RENDSZER KATEGÓRIÁK

KATEGÓRIA	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



SZÁMÍTÓGÉPES RENDSZER VALIDÁLÁS

KATEGÓRIA	ELNEVEZÉS	VALIDÁLÁS INTENZITÁSA / TARTALMA
1	Infrastruktúra szoftver	Időszakos működés ellenőrzés
3	Nem konfigurálható termék	Könnyű validálni limitált funkciókkal és egy kevés változtatással. Csak az alapbeállításokkal! IQ, OQ.
4	Konfigurálható termék	Mérsékelten megnövelt validálási erő kifejtéssel megnövelhető a funkcionalitása és a képessége a specializálásra. Minden alkalmazásban levő konfigurációval. IQ, OQ, PQ.
5	Egyedi, vevői alkalmazás	Masszívan megnövelt validálási erő kifejtés szükséges, ez nem volt validálva előtte. Teljes V-ciklus, IQ, OQ, PQ + kód felülvizsgálat és modul teszt.

4. LÉPÉS: MEGFELELŐ KONTROLLOK BEVEZETÉSE

VERIFIKÁLÁS – 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
				Stressz tesztek
KÖZEPES	Az alkalmazás funkcionális tesztjei	Funkcionális tesztek	Funkcionális tesztek	Kód felülvizsgálat
				Modul tesztek
				Funkcionális tesztek
ALACSONY	Az alkalmazás funkcionális tesztjei	Funkcionális tesztek	Funkcionális tesztek	Kód felülvizsgálat
				Funkcionális tesztek

A validálás kiterjedtsége kockázat elemzésen alapul.

5. LÉPÉS: MONITOROZÁS

KVALIFIKÁLÁSI STÁTUSZ IGAZOLÁSA

1. Nyomon követési mátrix

2. Éves felülvizsgálat:

*Dokumentumok és működés felülvizsgálata, értékelése,
kvalifikáltsági státusz megállapítása*

Kapcsolódó dokumentumok és felülvizsgálatok (változások)

Dokumentum azonosító	Változás	Megjegyzés
<i>IQ, OQ, PQ, TM</i>		
Vonatkozó HMH, SOP		

Berendezés státusza

A fentiek alapján a berendezés, rendszer kvalifikált állapota érvényes?

IGEN, kvalifikált _____-ig.

NEM

További intézkedés szükséges?

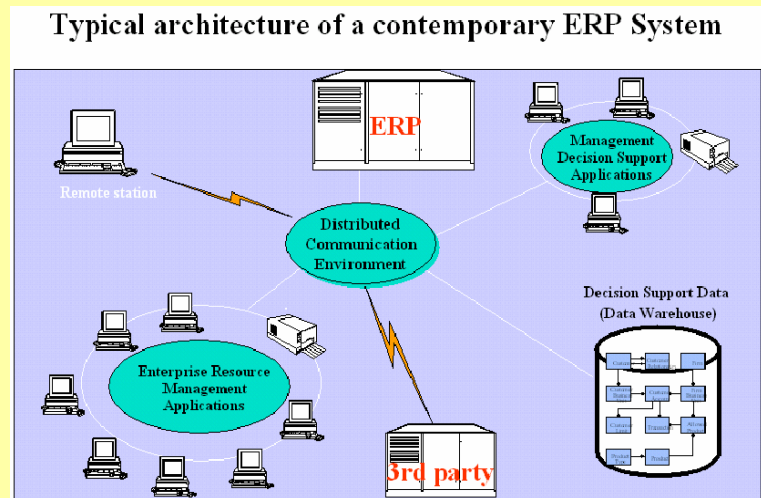
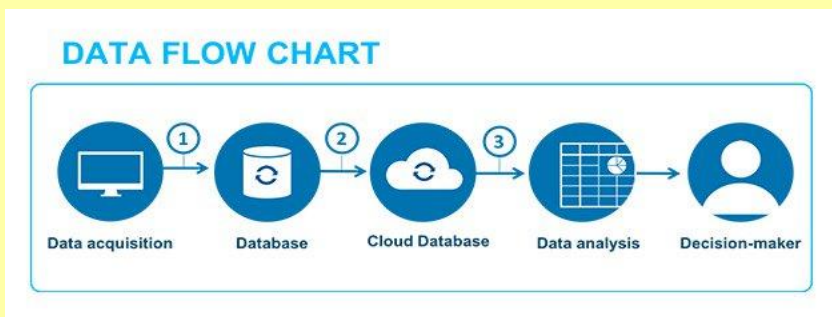
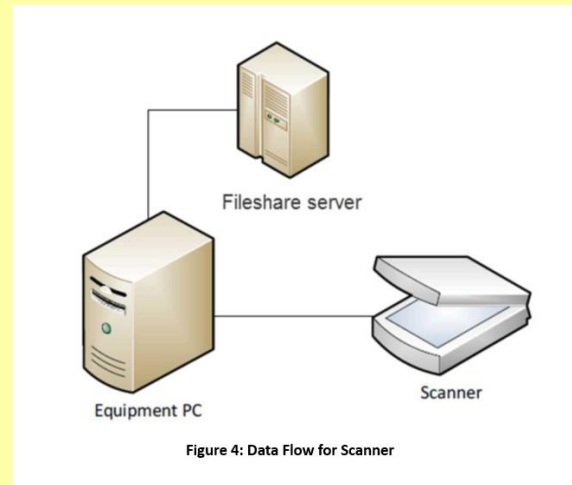
IGEN (___db)

NEM

FELHŐ ALAPÚ SZOLGÁLTATÁS - I

Kockázat elemzés fő elemei:

1. a számítógépes rendszer komplexitása
2. a a beteg biztonság/ gyógyszer minőség kockázata
3. a szoftver kapacitása/ fejlettsége
4. adat kezelési rendszer folyamata



Kockázat arány	Pontszám
Magas	5
Közepes	3
Alacsony	1

$$KF = \sum 1-4$$

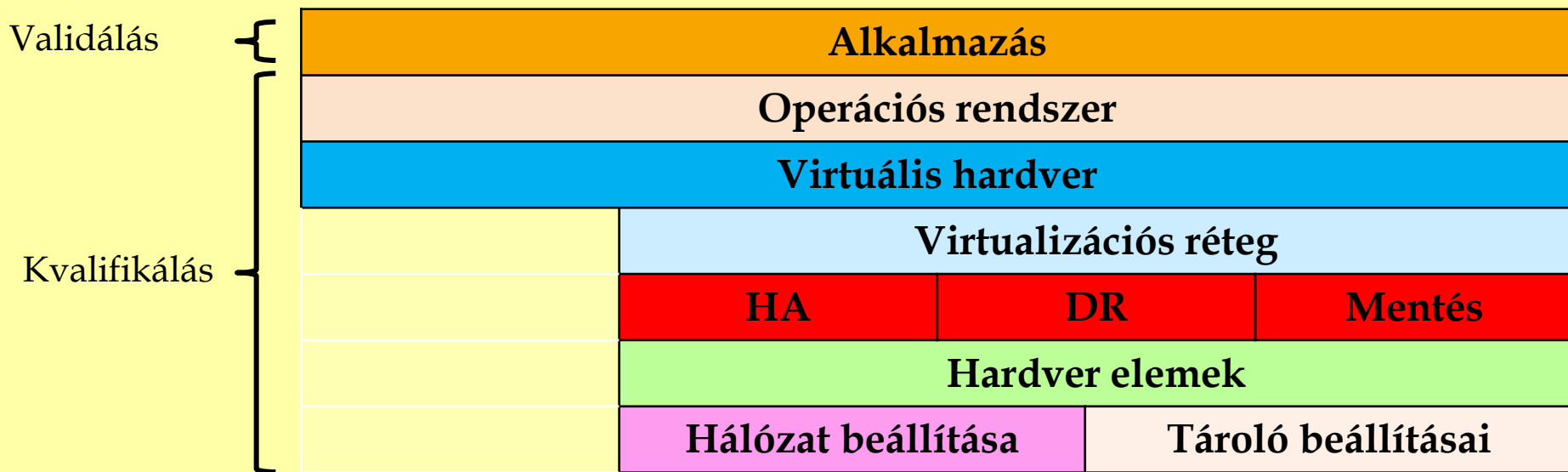
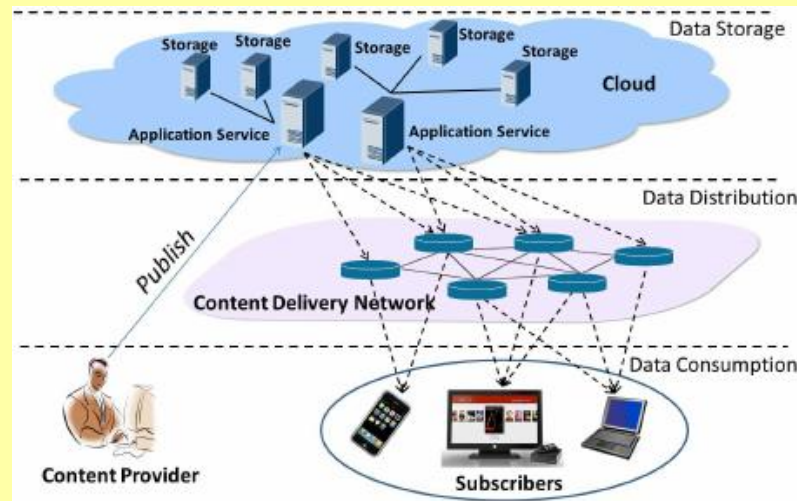
Rendszer	1	2	3	4	KF
Szkenner	1	1	3	5	10
ERP	5	3	3	5	16

Kockázati szint	Pont határok
Kritikus	13-20
Jelentős	6 - 12
Kis	4

FELHŐ ALAPÚ SZOLGÁLTATÁS - 2

Kvalifikálás, validálás

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



ÉPÜLETFELÜGYELETI RENDSZER

Szabályozza és monitorozza a tiszta terek hőmérsékletét, relatív páratartalmát, a nyomás különbségeket, a gázosítást.

Szoftver validálás:

- ❖ hozzáférési jogosultság
- ❖ adatkezelés
- ❖ hiba esetén visszakereshetőség

Szabályozó rendszer:

Mérőszondák és a szabályozás pontossága

Monitorozó rendszer:

Határértéken kívüli eredmény esetén naplózás, riasztás (üzemszerű riasztás, hiba riasztás)

Adat kezelő rendszer - SCADA: Adat integritás biztosítása!

Adatkezelés: adatgyűjtés, rendszerezés, feldolgozás. Az adatok legyenek:

- ❖ valóságűek (pontosak, megbízhatóak)
- ❖ áttekinthetőek (egyértelműek)
- ❖ aktuálisak (feldolgozás gyors)

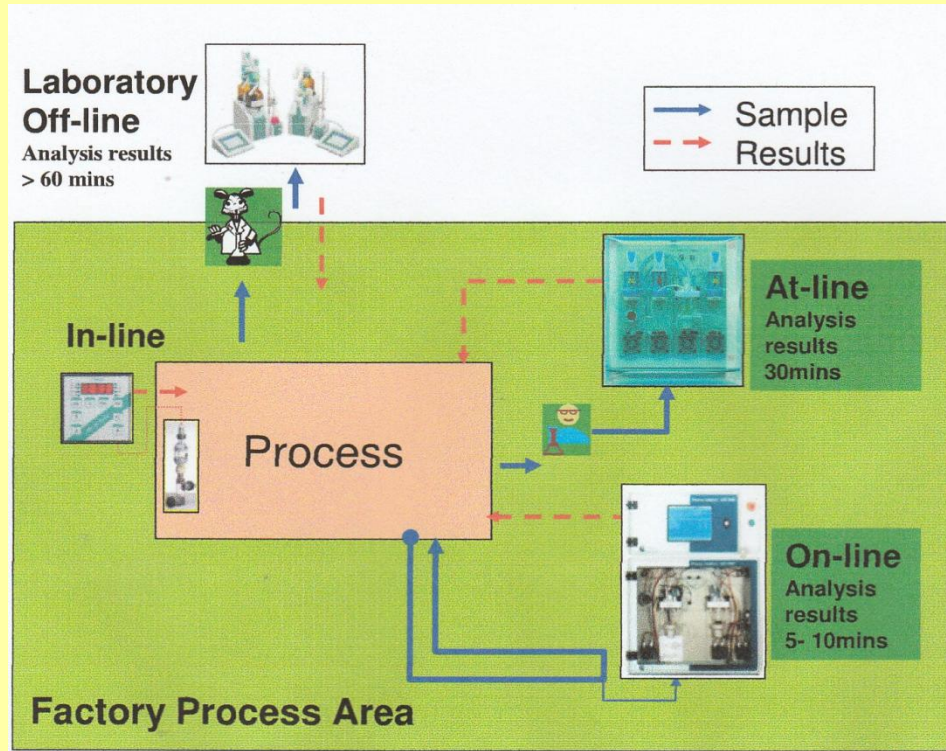
OQ: adat kezelés: műveleti lépésekhez tartozó adatok ellenőrzése, visszakereshetősége

PQ: 1 hónap működés után az adat kezelés ellenőrzése



SPECIÁLIS KVALIFIKÁLÁSI SZEMPONTOK

VALÓS IDEJŰ TESZT - VALÓS IDEJŰ FELSZABADÍTÁS



pH, T...
érzékelő

- In-line:* érzékelő a folyamatban
- On-line:* a minta közvetlenül a mérőeszközbe kerül
- At-line:* vizsgálat a folyamaton kívül, annak közelében
- Off-line:* vizsgálat egy távolabbi laborban

Modern mérés technika, módszer változtatás ?

Kvalifikálás a folyamat validálás része?! Újra kvalifikálás?

Mintavételi terv kockázat elemzéssel alátámasztott , mintavétel helye, gyakorisága?

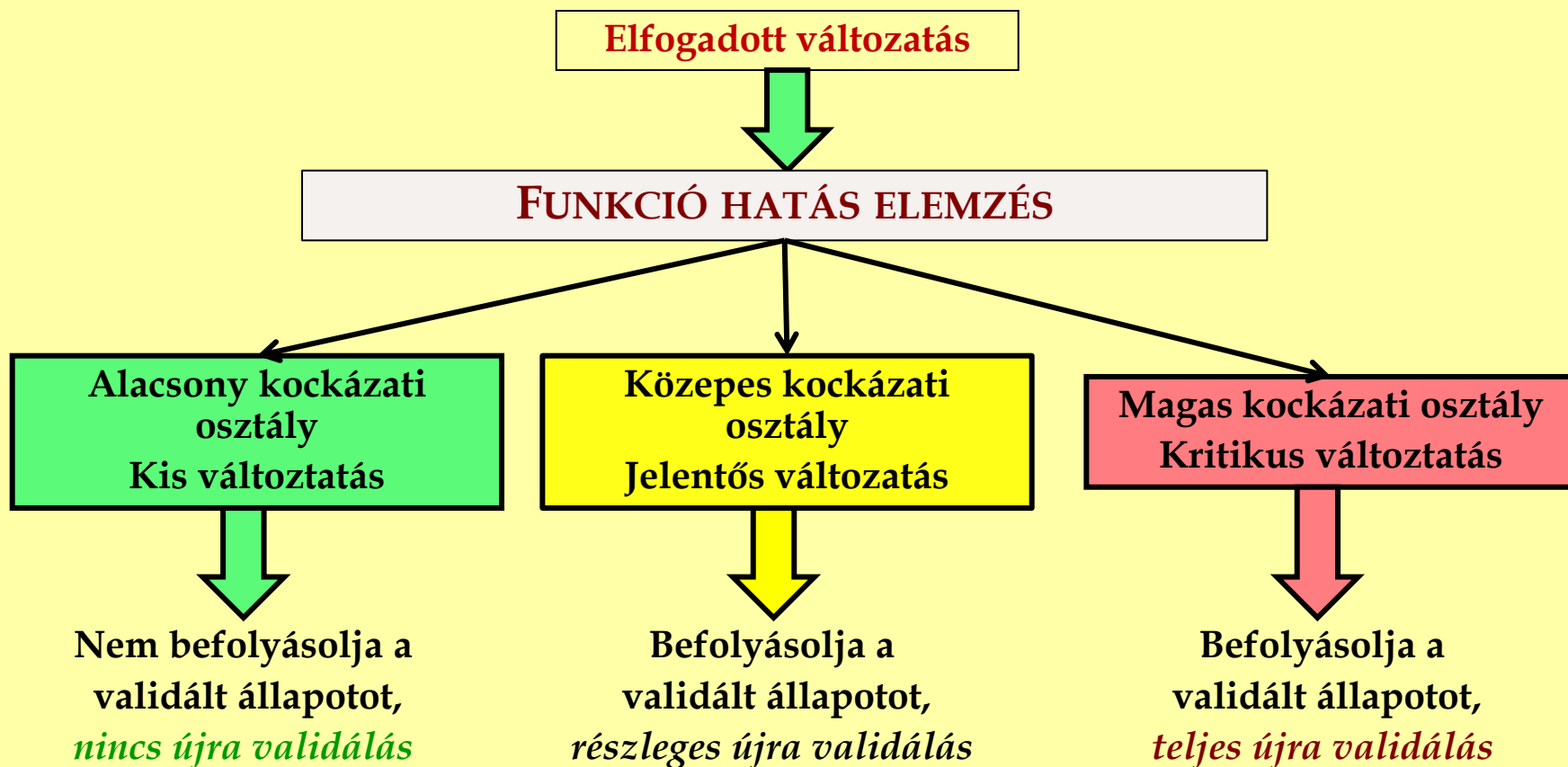
Korszerű adatgyűjtő rendszerek ,adat integritás, adat kezelés validálása

Kvalifikált mérő-, szabályozó-, informatikai eszközök!!!

ANALITIKAI MÉRŐMŰSZER KVALIFIKÁLÁS

DQ	IQ		OQ		PQ
Beszerzés előtt	Telepítéskor		Telepítés vagy javítás után		Periodikusan
Gyártói DQ megfelelése	Leírás	↕	Fix paraméterek		Megelőző karbantartás
Gyártói utasítások megfelelése	Műszer szállítás				Saját eljárások készítése
Műszer megfelelése a labor körülményeinek	Labor/szolgáltató rendszerek	↕	Környezet		
	Összeszerelés, telepítés				
	Hálózat és adat tárolás	↕	Biztonságos adat tárolás, back-up és archiválás		
	Telepítés verifikálás	↕	Műszer funkcionális tesztek	↕	Teljesítmény ellenőrzés

A KVALIFIKÁLT ÁLLAPOT FENNTARTÁSA – CHANGE CONTROL



Minden esetben ellenőrizni kell, hogy a változtatás generál-e egy a kockázat értékelésnek megfelelő audit - trailt !!!

GMP 11. melléklet 9. pont

ÚJRA – KVALIFIKÁLÁS - I

A meghatározás alapja a

kockázat elemzés alapján készített kockázati faktor érték!

KRITIKUSSÁGI SZINT	TERMÉKRE / FOLYAMATRA HATÁS (H)	MŰVELET (M)	HIBA KIMUTATHATÓSÁG(K)
Magas (3)	„Direkt hatás” Direkt érintkezés vagy hatás a termék (gyártásközi, bulk, félkész) minőségére	Nyitott	Nem monitorozott /nem detektált
Közepes (2)	„Indirekt hatás” Nincs direkt hatás a termék (gyártásközi, bulk, félkész) minőségére	Félig nyitott	Részben monitorozott /detektált
Alacsony (1)	„Nincs hatás”	Zárt	PLC folyamatos monitorozás/detektált

Kockázati faktor: $H \times M \times K$

ÚJRA – KVALIFIKÁLÁS 2.

KOCKÁZATI FAKTOR PRIORITÁS	KVALIFIKÁLÁS GYAKORISÁGA	KVALIFIKÁLÁSI FOKOZAT	FOLYAMATOS VIZSGÁLAT
18 LAF	6 hónap	OQ, PQ	Csíra
12 Töltőgép	6 hónap	PQ MÉDIAFILL	Sterilitás, Töltési térfogat
3 – 11 Keverős tartály	1 év ill. a kritikus elemek változása	OQ OQ, PQ Folyamat validálás Tisztítás validálás	Sterilizálás
1-2 Hőmérséklet szenzor	1 év	Kalibrálás	-

		» Kimutathatóság valószínűsége »		
» Kockázati profil »	9	9	18	27
	4	4	8	12
	2	2	4	6

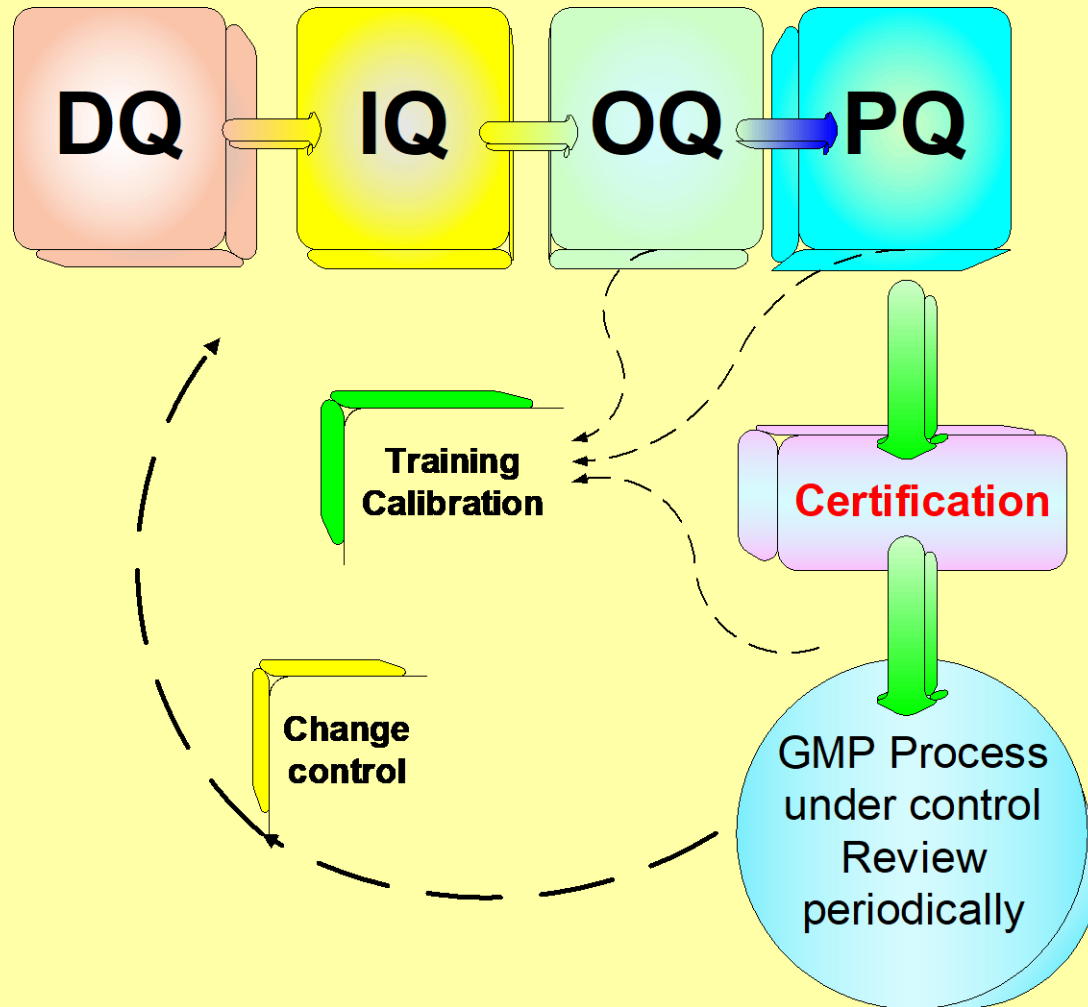
AUTOKLÁV ÚJRA KVALIFIKÁLÁS

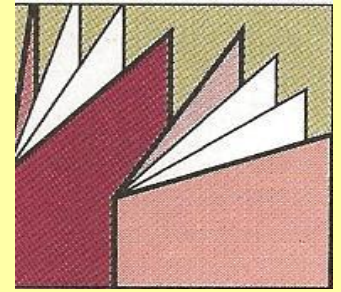
Kockázati szint:	Program összetettsége (P)	Hosszúság (ciklusidő)(H)	Rakomány érzékenysége (É)	Termék kontaktus (TK)
Magas (3)	Összetett - 5 vagy több szakaszból áll, elő / utóvákuumot, támasztó nyomást, aktív hűtést tartalmaz	Hosszú 2h-nál hosszabb	Érzékeny - 121° alatt kell járítani (műanyag vagy egyéb érzékeny anyag)	Közvetlen - Bulk FK termékkel
Közepes (2)	Átlagos - 3-4 szakaszból áll	Átlagos 1-2h hosszú	Átlagos - 121°C-on járatható Üveg, műanyag stb	Közvetlen - in-process termékkel
Alacsony (1)	Egyszerű - 1-2 szakaszból áll	Rövid 1h-nál rövidebb	Nem érzékeny Fém stb. eszköz	Közvetett vagy nincs termék kontaktus

Kockázati Faktor (KF) = P*H*É*TK

Újra kvalifikáláshoz a legnagyobb kockázatú töltetet és programot választjuk.

ÉLETCIKLUS KVALIFIKÁLÁS – WHO





CÉL: A FOLYAMATOS MEGFELELŐSÉG BIZTOSÍTÁSA!



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!