

Kvalifikálás és folyamat validálás

Validálás szervezése, példák folyamatvalidálásra

Hegedüs Gézáné dr.

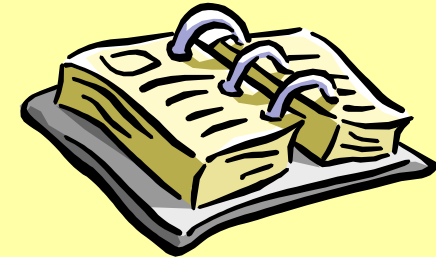
SE GYTK

szakgyógyszerész képzés

2019. május 25.



VALIDÁLÁS, VALIDÁCIÓ



VALIDÁLÁS: a **MEGBIZHATÓSÁG** igazolása.

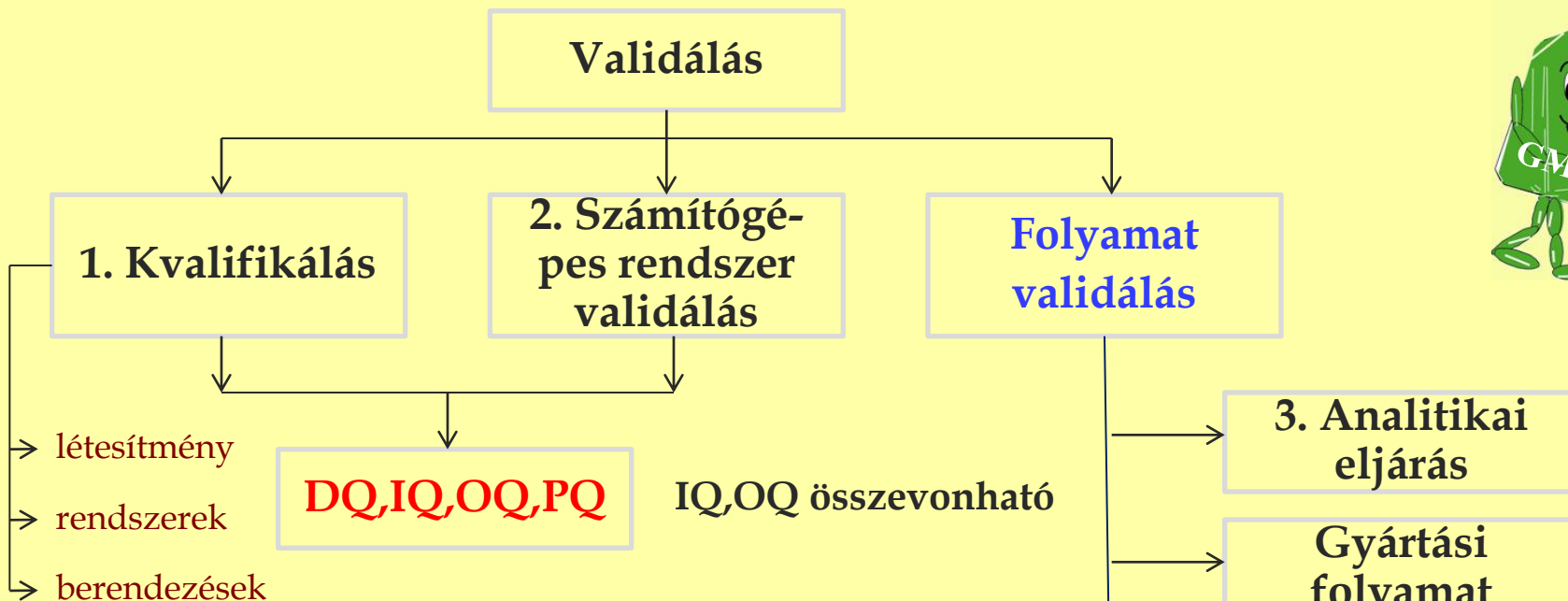
A GMP elveivel összhangban végzett bizonyítási eljárás, amelynek segítségével igazolható, hogy az adott *folyamat, művelet, berendezés (kvalifikálás), anyag, tevékenység vagy rendszer* (ami hatással van a termék minőségére!) folyamatosan és megbízhatóan eleget tesz a kívánalmaknak.

A VALIDÁLÁS

- *a minőségbiztosítás alapvető eszköze.*
- A validálási koncepció azon alapszik, hogy a **termék minősége a gyártási folyamat során épüljön be a termékbe.**
- a validálás alapvetően *jó üzleti gyakorlat*, ami eredményezhet költségcsökkentést, mert hatékonyabb a gyártási folyamat, kevesebb a selejt.
- a validálás *hatósági szabályozás*, a GMP integrált része.
- a validálás *egy logikus lépésről-lépésre haladó módszer*, az adott gyártási folyamat összes szempontjának kockázat elemzésére és a kritikus szempontok vizsgálatára vonatkoztatva.

FOLYAMATOS MEGFELELŐSÉG BIZTOSÍTÁSA!

VALIDÁLÁS RENDSZERE



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 teljes életcikluson át!**

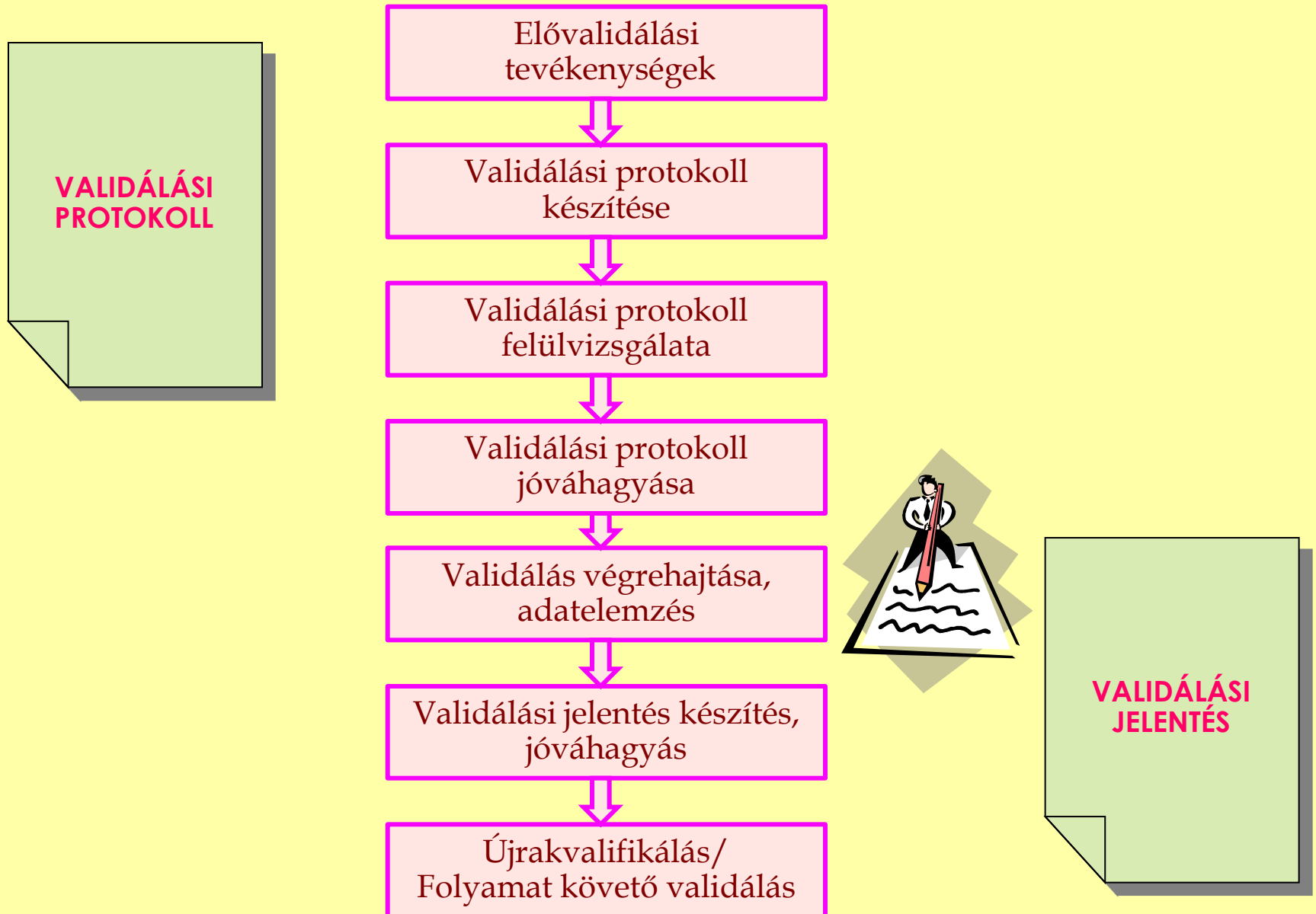
Életbelépett: 2015. október 1.

A VALIDÁLÁS TERVEZÉSE



- ❑ Az összes kvalifikálási, validálási tevékenység legyen *tervezett* figyelembe véve az *életciklust*.
- ❑ A validálási tevékenység tervezésénél is legyen figyelembe véve a *minőség kockázat értékelés*.
- ❑ *Minden évben* minden kritikus elemre, folyamatra *részletes validálási program* (mátrix) készüljön, amelyik tartalmazza a validálás időpontját és a felelősöket. Az éves programot az adott elem felelős vezetője vagy a validálási csoport vezető készíti el és a minőségbiztosítás vezető / meghatalmazott személy hagyja jóvá.

A VALIDÁLÁS FOLYAMATA



A VALIDÁLÁS VÉGREHAJTÁSA



- ❑ A validálást megfelelően *képzett személyzet* hajtsa végre a jóváhagyott protokoll szerint.
Legyen megfelelő *minőségi áttekintésük* az egész validálási életciklusra.
- ❑ Ha *szignifikáns változtatás* van a jóváhagyott protokollon, azt dokumentálni (oktatni!) kell.
- ❑ Az *eltérést tudományosan igazolni* kell.
- ❑ A felelős személy formálisan szabadítsa fel a kvalifikálást, validálást a következő lépéshez . Feltételes jóváhagyás lehetséges előbb, ha bizonyos elfogadási kritériumok vagy eltérések vannak, de ezek igazoltan nem hatnak a következő tevékenységre.
- ❑ Megfelelő ellenőrzés legyen arra, hogy a validálás során kapott adatok sértetlensége biztosítva legyen.

VALIDÁLÁSI DOKUMENTÁLÁSI ALAPELVEK



- ❑ *A helyes dokumentálási gyakorlat (GDP) fontos, hogy támogassa a tudás menedzsmentet a termék teljes élelciklusán át.*
- ❑ *A validálásban generált dokumentumok **elfogadását és jóváhagyását** a minőségirányítási rendszerben meghatározott személyek végezzék.*
- ❑ *A komplex validálásban a dokumentumok közötti **kapcsolat** legyen világosan rögzítve.*
- ❑ *Ha a validálási protokollt vagy más dokumentációt **alvállalkozó készíti**, a szervezet megfelelő személyének igazolni kell a megfelelőséget a belső folyamatokkal a jóváhagyás előtt.*
- ❑ ***Nem megfelelő eredmény** legyen dokumentálva és kivizsgálva.*

A VALIDÁLÁS DOKUMENTÁLÁSA

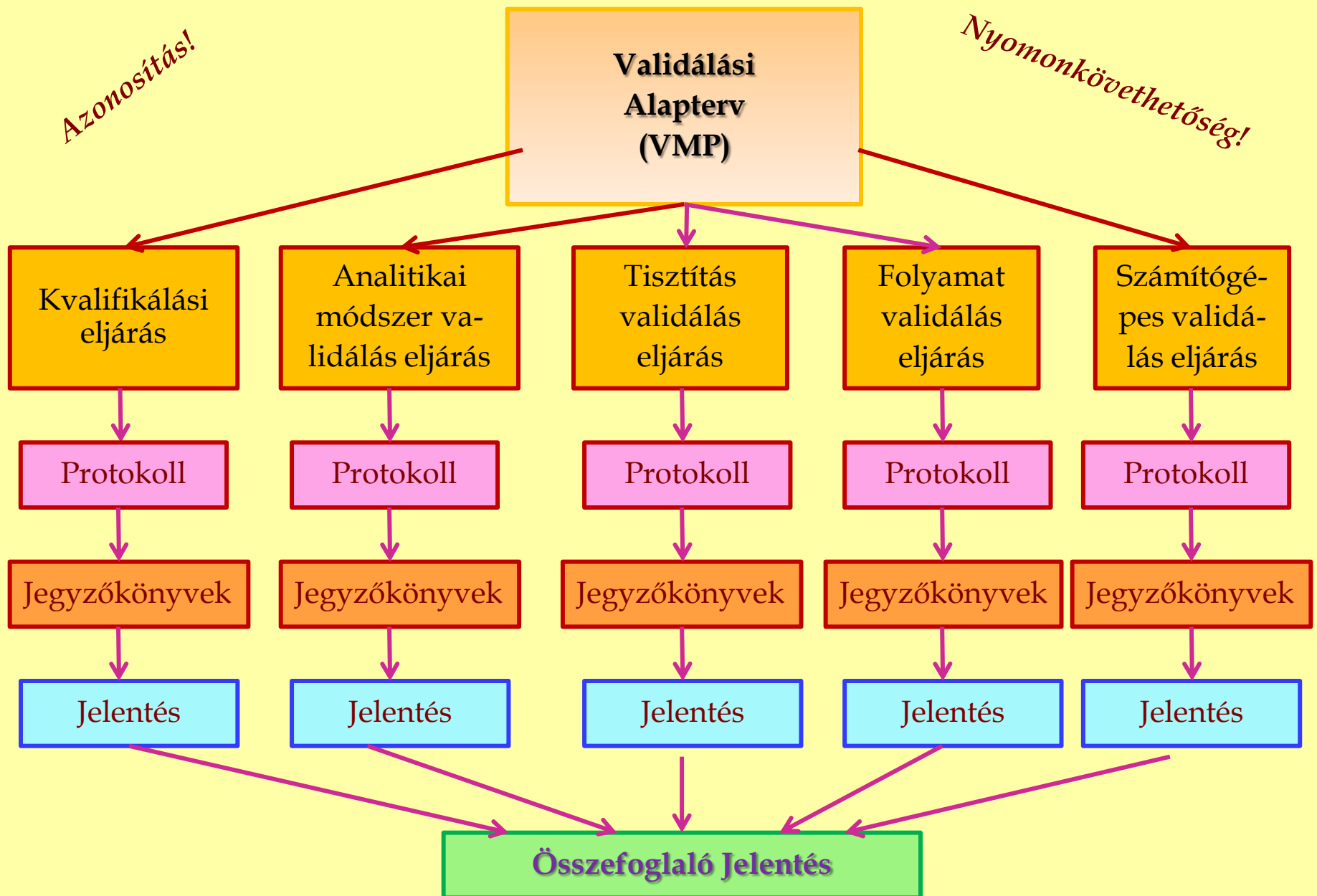
Ami nincs dokumentálva, az csak hiresztelés vagy graffiti!

Általános szempontok:

- címe, típusa, célja világos legyen
- alakja szabványosított, könnyen áttekinthető
- egyértelműen azonosított és nyomonkövethető
- legyen egyértelmű és áttekinthető
- ha kézzel kell beírni adatokat, akkor tiszta, olvasható, kitörölhetetlen betűket használjanak, legyen elegendő hely
- javításkor az eredeti változat is legyen látható, dátum, aláírás szükséges, ha lehet a változtatás oka is
- a validálási dokumentáció kezelése, archiválása szabályozott legyen, hozzáférhetőség?!



VALIDÁLÁS DOKUMENTÁCIÓS RENDSZERE



VALIDÁLÁSI ALAPTERV (VMP) - I

*A Validálási Alapterv egy **összefoglaló rövid, tömör, világos dokumentum**.
Nagyon fontos dokumentum, mert meghatározza hogyan történjen a
validálás és sok komoly döntés alapja.*

*A Validálási Alapterv vagy ezzel ekvivalens dokumentum tartalmazza a
kvalifikálási validálási program kritikus (**kulcs**)**elemeinek** világos
meghatározását és dokumentálását.*

A Validálási Alapterv a feladat nagyságától és komplexitásától függően

- egy alapterv a szervezet összes validálási tevékenységére
- több alapterv az egyes gyártó üzemekre, minőségellenőrző laboratóriumokra
- termékenként külön alapterv



*A Validálási Alapterv nem egyszeri, hanem **élő dokumentum, folyamatos program**, a változásokat dokumentálni kell a termék teljes életciklusa alatt.*

VALIDÁLÁSI ALAPTERV (VMP) - 2



Mit tartalmazzon?

- ❑ a Validálási Alapterv hatályát (szervezet, üzem, termék)
- ❑ a validálási politikát, koncepciót, célkitűzéseit
 - validálási politika: megfelelni az EU GMP előírásainak
 - validálási koncepció/stratégia: kockázatelemzéssel meghatározott kritikus berendezésekre, műveletekre vonatkozik, worst case, folyamat követő folyamat verifikálás/újrakvalifikálás)
 - célkitűzés: a validált státusz fenntartása a teljes életciklus során, bemutatni a folyamat robusztusságát
- ❑ a validálási tevékenység szervezeti felépítését önálló csoport vagy szerződéses partner (akkreditált laboratórium)
- ❑ a validálási csoport feladatának és felelősségének meghatározását, kik vesznek részt a validálásban név szerint (MB, műszaki, gyártás, MEO) milyen feladattal, határidővel, aláírás!
- ❑ a kvalifikálni kívánt létesítmények, rendszerek (beleértve a számítógépes rendszereket is), berendezések, és a validálni kívánt folyamatok összesítését, (rövid leírás, folyamatábra, keresztszennyezés elkerülése, kampányban gyártás....) – mátrix forma

KOCKÁZAT ELEMZÉS



A folyamat, anyag, művelet, rendszer, berendezés hatásának becslését jelenti a termék minőségre és a hatáselemzés alapján történik a **kritikus berendezések, műveletek azonosítása.**

A kockázatelemzés **három kategóriát** lehet meghatározni:

- **Direkt hatás (1. osztály)**, a rendszernek, műveletnek direkt hatása van a termék minőségére, **kritikus berendezésnek, műveletnek minősül.** A kritikus berendezéseket kvalifikálni (IQ,OQ,PQ) kell, a kritikus műveleteket validálni kell.
- **Indirekt hatás (2. osztály)**, a rendszernek, műveletnek nincs direkt hatása a termék minőségére, de van hatása a folyamatra vagy valamilyen termék paraméterre, **(hasznos)** ilyen esetben a berendezéseknél a telepítési - (IQ) és a működési (OQ) kvalifikálást el kell végezni, a gyártási műveletet nem kell validálni, de az a paraméter, amire indirekt hatása van a folyamat validálás részeként vizsgálni kell (kihozatal).
- **Nincs hatása (3.osztály) a termék** minőségére, ezek a **nem-kritikus (segítő) berendezések vagy műveletek**, ezeket a berendezéseket nem kell kvalifikálni, csak a jó mérnöki gyakorlat szerint kezelni (karbantartás) illetve ezeket a műveleteket nem kell validálni, csak a vonatkozó gyártásközi ellenőrzéseket kell elvégezni, ha van ilyen előírás.

VALIDÁLÁSI ALAPTERV (VMP) - 3

Mit tartalmazzon? (folytatás)

- a személyzetre vonatkozó előírásokat (oktatás, higiénia, tiszta téri magatartás)
- a kvalifikálás módját (kockázatértékelés, fázisok, mintavétel, vizsgálat, elfogadási határok), tervezését (időtartam), gyakoriságát (érvényesség időtartama)
- a folyamat és tisztítás a validálás módját (kockázatelemzés, mintavétel, vizsgálat, elfogadási határok), tervezését (időtartam), gyakoriságát (érvényesség időtartama)
- a validálási dokumentációs rendszer felépítését, a dokumentáció kezelését
- a változás követés módját, nyomonkövethetőség
- az eltérés kezelést (dokumentálás, kivizsgálás, döntés)
- az elfogadási határok kialakítására vonatkozó szabályok
- rendszeres felülvizsgálat (éves értékelés)
- hivatkozásokat: külső szabályok, belső SOP-k



KVALIFIKÁLÁSI / VALIDÁLÁSI PROTOKOLL

A *kvalifikálási, validálási protokoll* egy *írott terv*, amely meghatározza hogyan kell a kvalifikálást, validálást végrehajtani, beleértve a *kritikus rendszereket, folyamatokat* vizsgálati paramétereiket, termék jellemzőket és azokat a döntési pontokat, amelyek elfogadható eredményeken alapulnak.

Kvalifikálási / Validálási protokoll típusa lehet:

- berendezés vagy folyamat csoportra vonatkozó + kiegészítő lap adott berendezésre, adott folyamatra
- egyedi berendezésre vagy folyamatra vonatkozó



Kvalifikálási / Validálási protokoll követelményei:

- formai: kötött forma (fejléc, lábléc, betűtípus), azonosító
- tartalmi: tárgy, cél, ok, hivatkozások, felelősségek, ütemterv, oktatás, kvalifikálási/validálási eljárás (mintavétel, vizsgálat, értékelési mód), érvényesség, újrakvalifikálás, folyamat követés, jóváhagyás

KVALIFIKÁLÁSI PROTOKOLL

Kvalifikálási kiegészítő lap tartalma:

- kvalifikálás oka: új berendezés, módosított berendezés, kvalifikálás hiánya, kvalifikálás érvénye megszűnt
- berendezés azonosítója, elhelyezése (üzem, helyiség)
- kvalifikálási team: név, felelősség, szakképzettség, munkahely, aláírás
- oktatás: dátum, ki végezte
- vizsgálatok felsorolása
- beépített műszerek kalibráltsága
- mosogatógép: program száma, rakomány, detergens, öblítő
- a vizsgálat: dátum, várható időtartam
- a vizsgálati jelentés elkészítésének a határideje



FOLYAMAT VALIDÁLÁSI PROTOKOLL

Tartalmazza legalább:

- gyártási feltételeket beleértve a működési paramétereket, a folyamat limiteket és a kiindulási anyagokat
- hogyan történjen az adatok gyűjtése és értékelése
- a végrehajtandó vizsgálatok leírását (karakterizálás, gyártásközi, felszabadítási)
- mintavételi terveket (mintavételi pontok, mintaszám, gyakoriság, minta kezelés, statisztikai megbízhatóság kockázatelemzés alapján, több minta, mint a rutin gyártásnál!)
- tudományos alapon és kockázatelemzésen alapuló kritériumokat és folyamat indikátorokat, amelyek igazolják a konzisztens gyártást (statisztikai/kockázat értékelési módszerek)
- személyzet oktatását és a kiindulási anyagok verifikálásának módját
- a változás kezelését
- az eltérések kezelését
- analitikai vizsgálati eljárások státuszát (validált)
- a protokoll felülvizsgálatát és jóváhagyását (ki?)

FOLYAMAT
VALIDÁLÁSI
PROTOKOLL

VALIDÁLÁSI JEGYZŐKÖNYVEK, REGISZTRÁTUMOK

- ❑ a validálás normál, rutin működési körülmények között történjen
- ❑ minden validálási tevékenység kövesse a validálási protokoll előírásait, és dokumentált legyen
- ❑ a validálási protokolltól eltérni csak a validálási vezető jóváhagyásával lehet,
- ❑ kis eltérést a jegyzőkönyvben rögzíteni kell, nagy eltérés kivizsgálását, értékelését is kell végezni,
- ❑ adatintegritás biztosítása!
- ❑ adat, dokumentum ellenőrzés: elektronikus aláírás (nem digitális hitelesítés?!) magyar jogszabály szerint kell a digitális hitelesítés (hitelesítő vállalkozásokon keresztül)
- ❑ a validálási jegyzőkönyv primer dokumentum, a rutin tevékenység dokumentumaitól elkülönítve kell kezelni, a validálási dokumentációhoz kell csatolni.

KVALIFIKÁLÁS JEGYZŐKÖNYVEK

Vizsgálati jegyzőkönyv kitöltése jól olvasható legyen. Javítás aláírás, dátum, indoklás, ellenőrzés igazolva. Dokumentummal, regisztrátummal legyen alátámasztva a vizsgálati összesítő lista.

Tipikus hibák:

- IQ komponensek ellenőrzése P & ID Drawing-on: rajz nincs mellékelve
nincs igazolva pipával
- Hivatkozott dokumentum, melléklet (regisztrátum, fotó) hiányzik.
- Ellenőrző aláírása hiányzik.
- Mérési érték javítása indoklás nélkül.
- Dimenzió hiánya vagy keveredése (pld. nem élő részecske db/láb³ ill. db/m³)
- Hivatkozás nem helyes pld. a kiadások számára vagy hiányzik vizsgálati lap
- Olyan vizsgálatok elvégzése, ami nem szerepel a minősítő SOP-ban indoklás nélkül
- Nem rögzíti, hogy milyen ponton végezte el a vizsgálatot pld. autokláv DART csík (hidegponton kell).
- Vizsgálat egy részét nem végzik el, pld. karbantartási tevékenységek ellenőrzése „amennyiben történt komolyabb átalakítás, azt követően megtörtént a berendezés tesztelése” → nincs teszt

FOKOZOTT ELLENŐRZÉS !!!!!!!

VALIDÁLÁSI JELENTÉS



VALIDÁLÁSI
JELENTÉS

Formai követelmények: kötött forma (fejléc, lábléc, betűtípus), azonosító

Tartalmi minimum követelmények:

- hivatkozás a validálási protokollra
- validálási eljárás rövid leírása, worst case magyarázata
- mérési adatok statisztikai elemzése összefoglaló táblázatban
- az eredmények értékelése az elfogadási kritériumokkal összehasonlítva
- az eltérések értékelése, hatás a validálásra
- a validálás értékelése: ha a teljes validálás eredményei teljesítik a követelményeket, akkor a folyamat **VALIDÁLT**, azaz megfelel az alkalmazási célnak
- érvényességi idő megadása csak a kvalifikálásnál
- a folyamat követő validálás leírása
- jóváhagyás

ÖSSZEFOGLALÓ VALIDÁLÁSI JELENTÉS

Mit tartalmazzon?

- a validálás összefoglalója (szervezet, üzem, termék) tömören
- a validálási jelentések összefoglalása táblázat, mátrix formában
- a validálás státuszának megadása

A VALIDÁLÁS RENDSZERES ÉRTÉKELÉSE

Mit tartalmazzon?

- a felülvizsgálat tárgya (berendezés, szolgáltató rendszer, folyamat)
- a változások áttekintése
 - a berendezés, folyamat dokumentumaiban
 - a kapcsolódó SOP-kban, validálási dokumentációban
 - változások státusza (nyitott, lezárt)
- a működtetés felülvizsgálata (fizikai állapot, rendkívüli javítások, karbantartás, riasztások, monitorozási eredmények, gépnaplók, előző évi intézkedések eredményessége, újra kvalifikálás/folyamat követő validálás értékelése, eltérések)
- státusz megállapítása (hiányosságok megadása, CAPA határideje)

A VALIDÁLÁSI STÁTUSZ MEGÁLLAPÍTÁSA

IQ	Megfelel a valóságnak	X	
	Kiegészítés	<input type="checkbox"/>	N/A
	Egyéb	<input type="checkbox"/>	N/A
OQ	A meglévő tesztek érvényesek	X	
	Kiegészítő tesztek szükségesek	<input type="checkbox"/>	N/A
	Teljes körű tesztelés elvégzése szükséges	<input type="checkbox"/>	N/A
	Redukált tesztelés szükséges	<input type="checkbox"/>	N/A
PQ	A meglévő tesztek érvényesek	X	
	Kiegészítő tesztek szükségesek	<input type="checkbox"/>	N/A
	Teljes körű tesztelés elvégzése szükséges	<input type="checkbox"/>	N/A
	Redukált tesztelés szükséges	<input type="checkbox"/>	N/A
Ha a fentiek alapján semmilyen teszt elvégzése nem szükséges, a <i>rendszer validált állapota érvényes</i> a megadott dátumig			2018.02.28
Ha a fentiek szerint tesztek elvégzése szükséges, és azok el lettek végezve, eredményük kiértékelésre került, a <i>rendszer validáltnak minősül</i> a megadott dátumig			N/A
Ha a fentiek szerint tesztek elvégzése szükséges, és azok el lettek végezve, eredményük kiértékelésre került, a <i>rendszer nem tekinthető validáltnak</i>			N/A

QP ÉS VALIDÁLÁS – EU GMP ANNEX 15



- ❖ a QP értse a *kritikus folyamatokat*, ismerje a *validálás elvét*
- ❖ tudja azokat a *külső forrásokat*, amelyek hatnak az adatok megbízhatóságára
- ❖ tudja használni a *kockázat kezelési elveket*
- ❖ tudja, hogy *ki a felelős validálási dokumentumok* készítésért, jóváhagyásáért
- ❖ vegyen részt vagy képviseltesse magát a *felhasználói követelmények (URS)* meghatározásában
- ❖ legyen lehetősége arra, hogy az *újrakvalifikálás szükségessége értékelhető* legyen, ha szükséges, ha a sarzs dokumentáció ezt indokolja
- ❖ értse és vegyen részt a *folyamat validálási stratégia* kialakításában
- ❖ ismerje a *szállítás kockázat elemzését* (gyártótól forgalmazóig)
- ❖ ismerje a *csomagolás validálás követelményeit* (elsődleges csomagológép és csomagolóanyag kvalifikálás)
- ❖ ismerje a *szolgáltató rendszerekre vonatkozó követelményeket*, a hibákról, eltérésekről legyen információja
- ❖ bízson a törzskönyvben leírt *analitikai módszerek és a tisztítás validálásban*
- ❖ meg tudjon bízni a szakértők által biztosított *tisztítási határértékekben (PDE)*, amelyekkel biztosítva a keresztzennyeződés elkerülése
- ❖ a sarzs tanúsítás előtt ismerje a *változás kezelés követelményeit*, főleg, ha az hatással van a gyógyszer minőségére vagy a törzskönyvi megfelelésre

FOLYAMATVALIDÁLÁS – TABLETTÁZÁS - I

	Lépés	Változó kontroll	Kritikus paraméter ellenőrzés	Elfogadási kritérium
1	Száraz keverés	Keverési sebesség	Keverési idő és sebesség	Keverési idő.....perc Keverési sebesség.± 5rpm Hatóanyag tartalom: 90-110% RSD:± 5%
2	Kötőanyag készítés és hozzáadás	Idő Oldószer hőmérséklete	Hozzáadás módja és ideje	Formulától függ
3	Gyúrás	Idő Dobkeverő & örvényáramú keverő sebessége	Keverési idő és sebesség	Dobkeverő sebessége: Örvényáramú keverő sebessége:
4	Szárítás	Belépő/kilépő hőmérséklet & idő	Belépő/kilépő hőmérséklet & sebesség	Kezdeti szárítás:....°C Szárítási idő:.....perc Végső szárítás:.....°C ± 5°C Szárítási veszteség:.....%

FOLYAMAT VALIDÁLÁS – TABLETTÁZÁS - 2

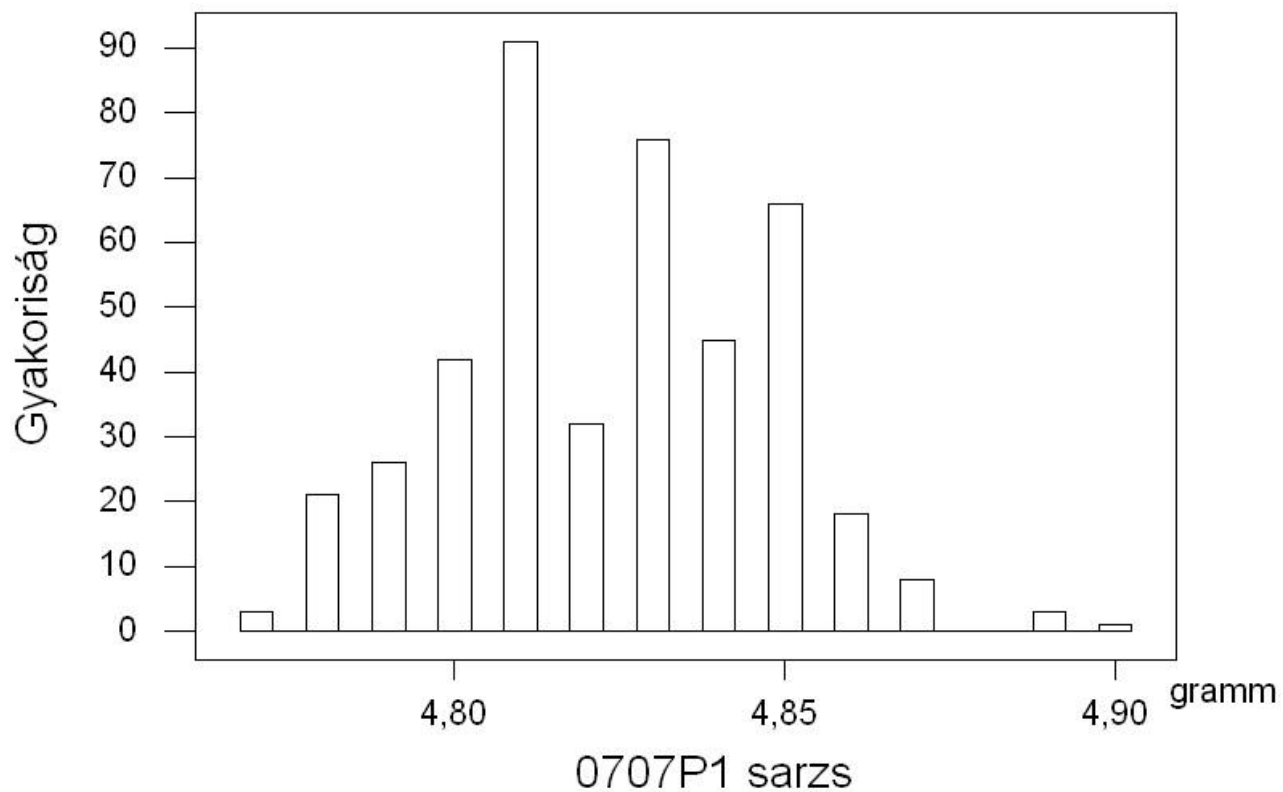
	Lépés	Változó kontroll	Kritikus paraméter ellenőrzés	Elfogadási kritérium
5	Granulálás	Idő	Keverési idő és sebesség	Keverési idő.....perc Keverési sebesség.± 5rpm Hatóanyag tartalom: 90-110% RSD:± 5% Fizikai paraméterek tájékoztatók
6	Kompresszió	Nyomás és tablettázási sebesség	Gép sebesség és kompressziós nyomás	Átlagtömeg:.....mg± 5%,7.5%,10% Tömeg egységeség:.....mg Vastagság:.....mm Keménység:.....KN vagy Kg/cm ² Szétesési idő: ≤.....min Kopási veszteség:≤%m/m Hatóanyagtartalom:címke szerint Kioldódás:.....
7	Bevonás	Üst fordulatszám és porlasztási arány	Üst fordulatszáma Belépő/kilépő levegő hőmérséklete Porlasztási arány	Átlagtömeg:.....mg± 5% 20 tablettá tömege:.....mg Vastagság:..... Szétesési idő: ≤.....min Hatóanyagtartalom:címke szerint Kioldódás:.....

PQ = TÖLTÉS VALIDÁLÁS - I

VIZSGÁLAT			ELFOGADÁSI KRITÉRIUM
szám	megnevezés	leírás	
PQ1	<i>Töltettérfogat homogenitás</i> (minden töltet-térfogatra termékkel)	Töltőtűkként min. 30 minta a töltés elején, közepén, végén, a letölthető mennyiségnek legalább a fele legyen összesen	Töltöttömeg beállított értéke: 10,50 – 10,90g Töltési sebesség: 310 db/perc Minták töltöttömege: Minimum:.....g Átlag:.....g Maximum:.....g Terjedelem: Egyedi eltérés: 20 g(20ml) ± 5% >20g(20ml) ± 5% Összességében és töltőtűnként: ± 1,5% C _p : > 1,5 C _{pk} : > 1,0 Szórás: tájékoztató

PQ = TÖLTÉS VALIDÁLÁS – 2

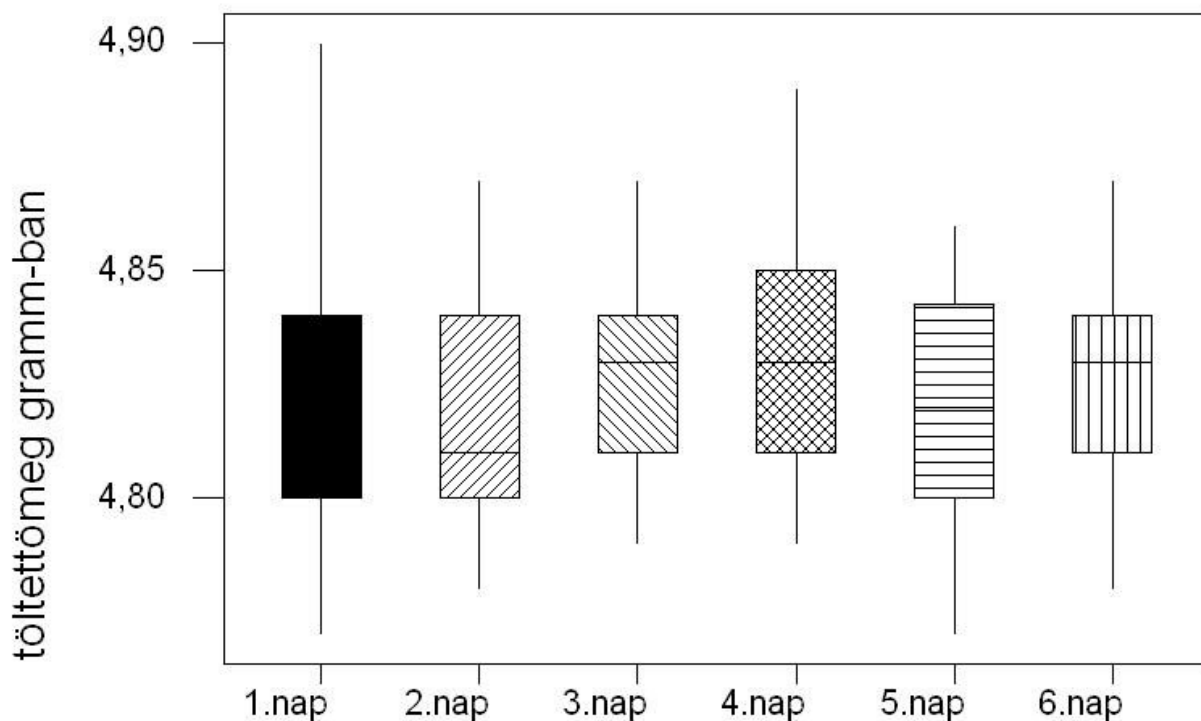
Statisztikai elemzés



PQ = TÖLTÉSVALIDÁLÁS – 3

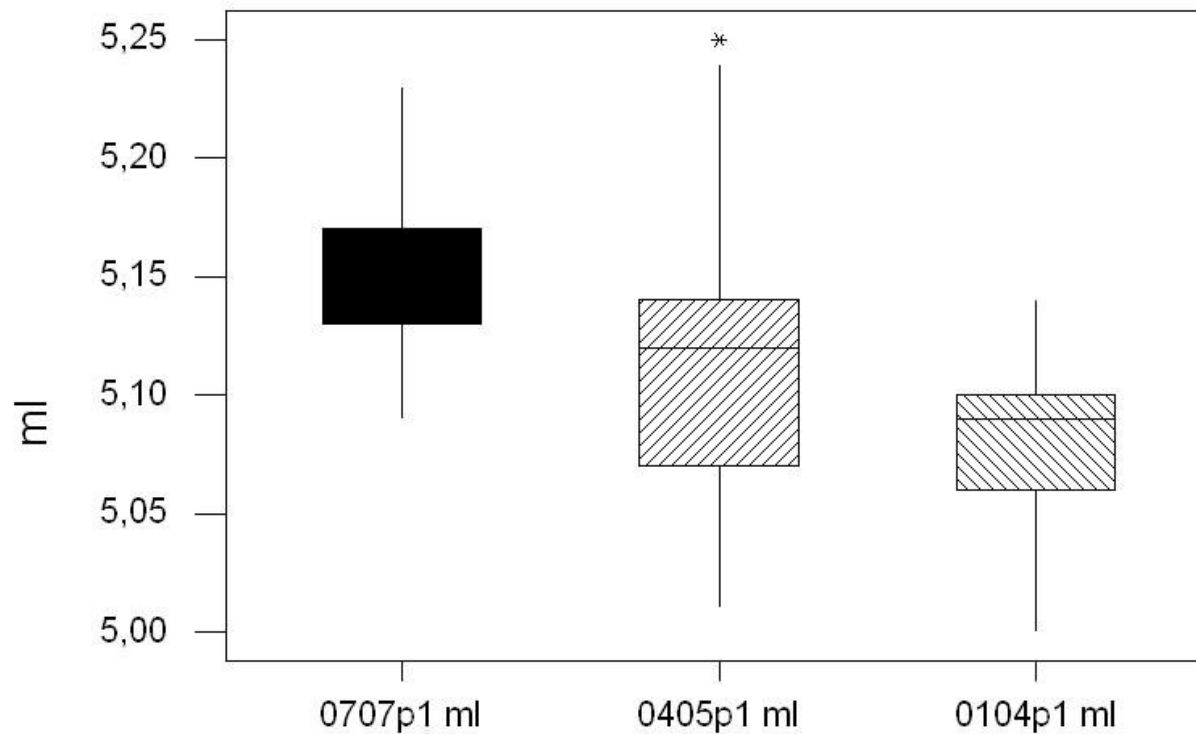
Statisztikai elemzés

Napi töltettség alakulások 0707P1 gy.tételnél



PQ = TÖLTÉSVALIDÁLÁS – 4

Statisztikai elemzés



PQ = TÖLTÉSVALIDÁLÁS - 5

VIZSGÁLAT			ELFOGADÁSI KRITÉRIUM
Szám	megnevezés	leírás	
PQ2	<i>Töltési teljesítmény és hibaaarány</i>	Különböző sűrűségű vagy habzó folyadékoknál a legrosszabb esetre (bracketing) végezzük el a validálást a letölthető mennyiségre, legyen töltőgép leállítás, újraindítás és szét- és összeszerelés is.	Töltési sebesség: 310 db/perc Hibaaarány: max.5 %
PQ3	<i>Zárás megfelelése</i>	3x50 db (töltés eleje, közepe, vége) üveg: víz alatt levegő injektálás vagy záróerő vizsgálóval, vagy zárási nyomatékmérővel Ampulla: autoklávban vizsgálva Zsák: zárásintegritásmérővel	12 órán át szivárgás nem észlelhető, tömegveszteség nem lehet Záróerő:Nm Min.,-max., átlag, terjedelem
PQ4	<i>Részecske-mentesség</i>	Vizuális Fénysötétedésen alapuló szemcsemérő Mikroszkópos vizsgálat	Nem látható Injekció/Infúzió >100ml oldat: ≤12/ml ≥10µm <100ml oldat: ≤3000/ml ≥10µm és ≤300/ml ≥25µm

TÖLTÉSI FOLYAMATOT KÖVETŐ VERIFIKÁLÁS

Töltés dátuma	2016.09.05 – 2016.09.09
Letöltött ampulla darab szám	213 533
Elfogadási határ, g	4,70 – 4,92
Figyelmeztető határ, g	4,74 – 4,92
Vizsgált ampulla darab szám	510
Vizsgált ampulla, %	0,24
Töltöttömeg átlag, g	4,85
Szórás	0,04
Töltöttömeg minimum /maximum, g	4,7 0 (1) – 4,92 (1)
Elfogadási határ és figyelmeztető határ között, db /%	2 / 0,0009
Tartomány	0,22
Konfidencia intervallum, P=0,95	4,85 ± 0,003

ÉRTÉKELÉS:

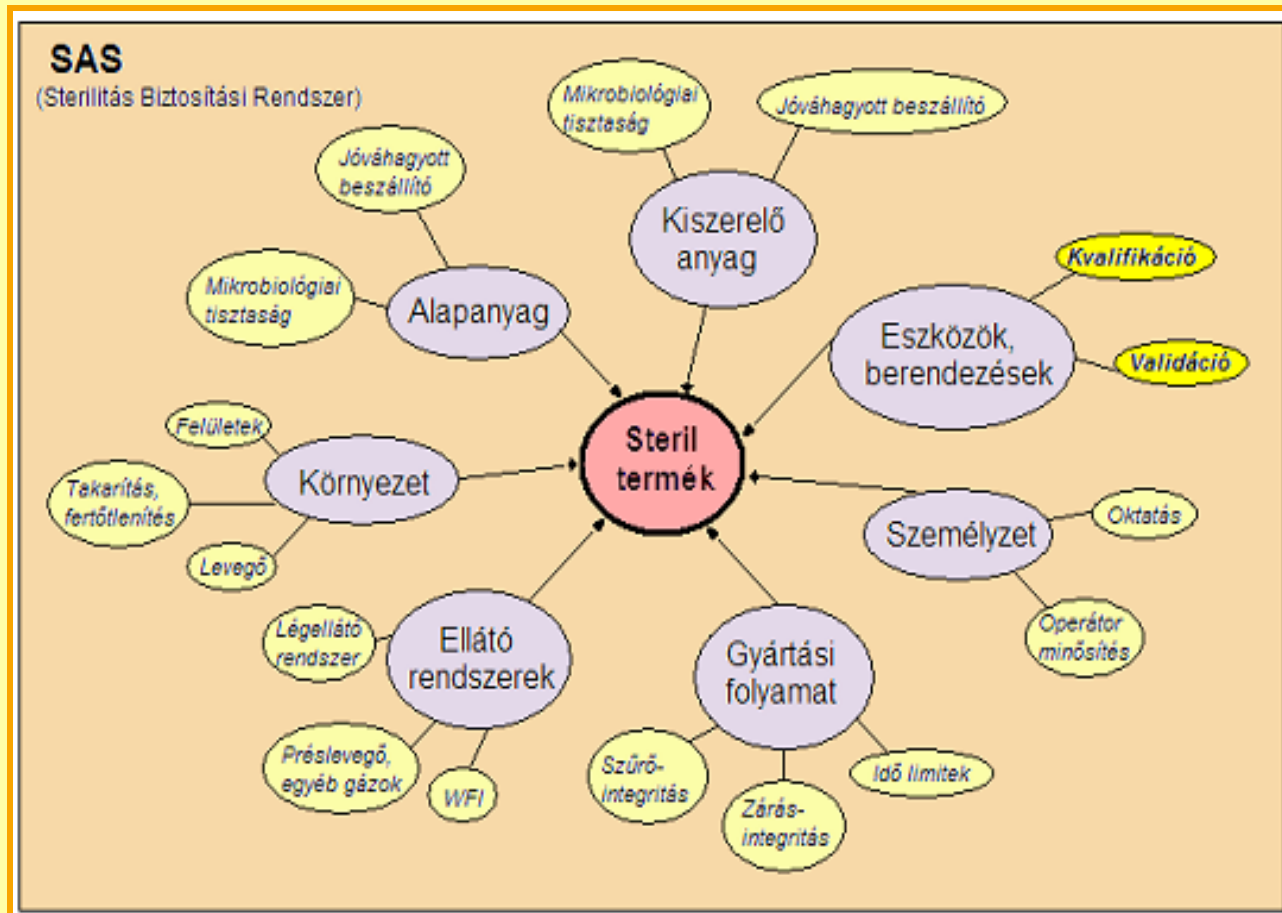
MINDEN STATISZTIKAI ÉRTÉK MEGFELELT. A TÖLTÉSI TÖMEG SZŰK TARTOMÁNYBAN SZÓRÓDOTT, MIVEL AZ ELFOGADÁSI HATÁRON 1 AMPULLA, A FIGYELMEZTETŐ HATÁR ÉS AZ ELFOGADÁSI HATÁR KÖZÖTT 2 AMPULLA VOLT AZ 510 VIZSGÁLT AMPULLÁBÓL, AZ AMPULLÁK 99.2 %-A 0,18G TARTOMÁNYON BELÜL VOLT.

A VALIDÁLT STÁTUSZ ÉRVÉNYES.

STERIL KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSA – I

Végsterilizéssel

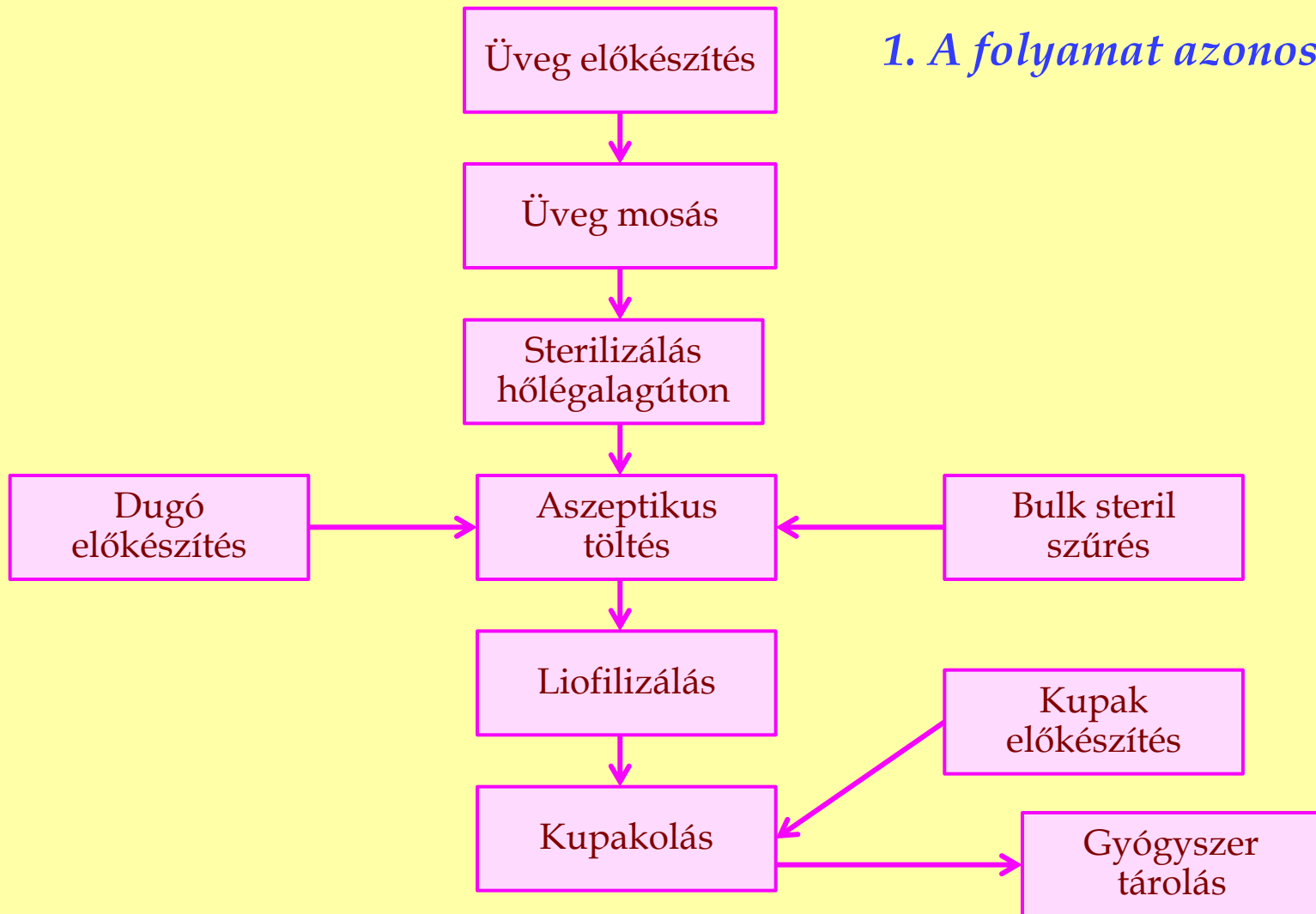
Validálás: Sterilizési Biztonsági Szint (SAL= $\leq 10^{-6}$) koncepció
alkalmazásával (milyen valószínűséggel maradhat egy nem steril egység)



STERIL KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSA – 2

Aszeptikus gyártással

Validálás: folyamat szimulációs teszt, média fill



MÉDIA FILL- I

Az aszeptikus folyamat szimulálást úgy kell tervezni, hogy *demonstrálja a kontamináció gyakoriságát!*

A szimuláció olyan *közel legyen a rutin folyamathoz*, amennyire csak lehet!

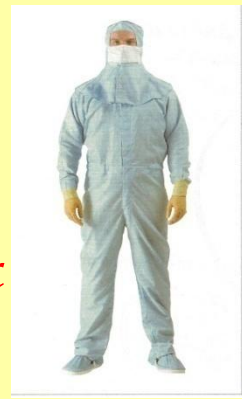


A *lehetséges kockázati faktorok*, amelyeket tartalmaznia kell:



- Személyzet
- Környezet
- Berendezés, szolgáltató rendszer (érvényes kvalifikálás)
- Komponensek (steril bulk, ampulla, dugó, kupak)

MÉDIA FILL – 2 / SZEMÉLYZET



A személyzet a legnagyobb kontamináció kockázati forrás!

A média alkalmas a személyzet képzettségének és alkalmasságának igazolására is.

Lehetséges előírások:

- új személyzet *legalább egyszer* ellenőrzötten vegyen rész aszeptikus gyártásban, mielőtt önálló töltés elvégzésre engedélyt kap
- az aszeptikus töltésben dolgozó személyzet minden tagja *legalább évente egyszer* vegyen részt média fill-ben
- a gyártástechnológia szerint megengedett legnagyobb számú személyzeten túl egy fő *karbantartó* is vegyen részt
- a személyzetnél legyen *műszak váltás (normál időnek megfelelő)* és vegyenek részt *a rutin és nem rutin beavatkozásokban*
- videofilm* készítése - oktatás!
- ismeretlen okból bekövetkező kontamináció esetén a gyártó személyzet *újborni oktatása* és a következő média fill-ben való részvétele szükséges
- gumikesztyűs *kézminta* minden töltés után - igazolás

MÉDIAFILL – 3 / BEAVATKOZÁSOK - I

Kockázat elemzés - Kritérium rendszer

KOCKÁZATI PONT	BEAVATKOZÁS	
	ideje	Helye
0	Töltés előtt, nincs kockázat	
5	< 5 perc	Töltési területtől távol
10	< 5 perc	Töltési területhez közel , „A” térre nem hat
15	< 5 perc	Töltési területen vagy” A” térre hat
20	10 – 20 perc	Közel a töltési területhez
30	> 20 perc	Töltési területen, töltőtűknél, „A” térre hat

Rutin beavatkozások:

Beavatkozás	Kockázat	Beavatkozás	Kockázat
Berendezés összeszerelés	0	Töltési szünet	0
Bulk csatlakoztatás	0	Mintázás	10
Indulási tömeg ellenőrzés	0	Kesztyű csere RABS	20
Periodikus tömegellenőrzés	15	Környezet monitor csere	15
Komponensek hozzáadása	5	Egyéb tevékenység	?

MÉDIAFILL – 4 / BEAVATKOZÁSOK - 2

Nem rutin beavatkozások:

Beavatkozás	Kockázat	Beavatkozás	Kockázat
Berendezés összeszerelés és indítás között	Beavatkozástól függ	Technikai ok miatti minimum 20 perc megállás	20
Hibás üveg kivétel	10	Töltő személyzet cseréje	10
Dugó torlódás az adagolónál	5	Töltő személyzet létszámának emelése	30
Hibás dugó kivétel	5	Nagy mechanikai beavatkozás a töltőgéphez	30
Termék kifolyás	20	Dugattyú csere	30
Környezeti minta elhelyezés hibás (érvénytelen média fill)	30	Levegősődés miatt új beállítás	30
Töltőtű csere	30	Kupakzárófej csere	5



Legrosszabb esetek alkalmazása évente legalább egyszer.

MÉDIAFILL – 5 / KÖRNYEZET

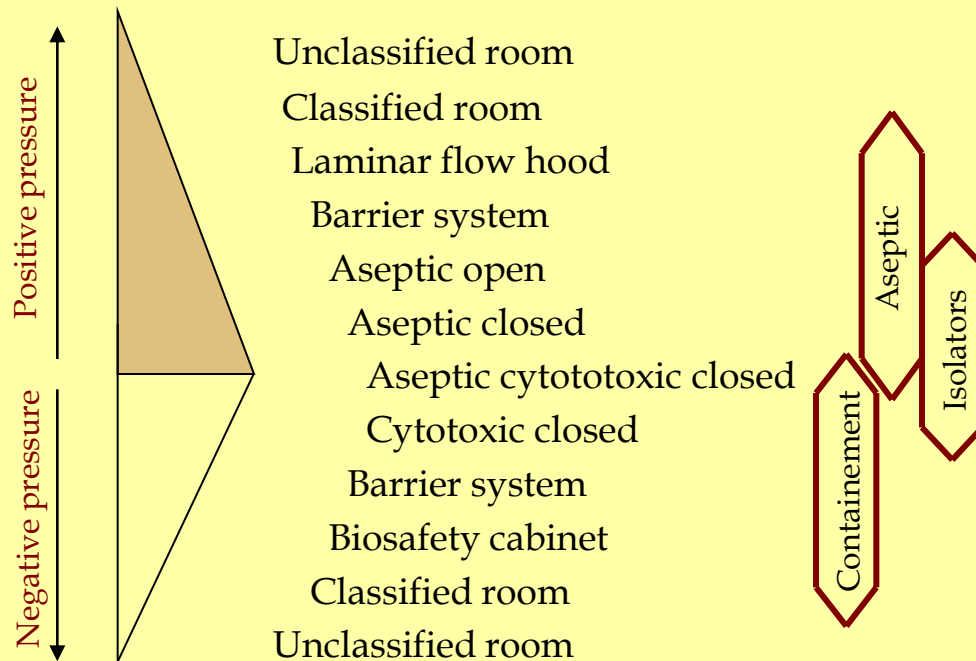
Tiszta tér: „A”

- LAF
- Izolátor
- RABS (Restricted Access Barrier System)

Folyamatos környezet monitorozás esetleg több mintavételi hellyel
EU GMP Annex 1: mikrobiológiai megfelelés

Fő kockázati tényező:

nyitott vagy zárt egységben történik a töltés?



MÉDIA FILL – 6 / KÖRÜLMÉNYEK - I

Mátrix megközelítés legrosszabb esetre sokféle termék és töltési térfogat esetén.

ÜVEG MÉRET		20ML*	50 ML*	100ML	250ML	500ML*
Töltési térfogat		20,4g	51,0	102,0	255,0	510,0
Üveg magasság, mm		68	55	93	126	168
Üveg átmérő, mm		32	47	47	66	78
Üvegnyak átmérő, mm		20	32	32	32	32
Hőlégalagút szállítószalag sebessége, mm/min		60	113	123	119	113
Tipikus sarzs méret, db		13 000	20 000	10 000	10 000	5 000
Automatikus adagolási helyen tartózkodási idő, sec (kritikus helyen tartózkodás)	Termék 1	N/A	12	14	20	N/A
	Termék 2	N/A	12	14	20	20
	Termék 3	10	N/A	N/A	N/A	N/A
Maximális töltési idő, sec	Termék 1	N/A	3	5	8	N/A
	Termék 2	N/A	3	5	8	15
	Termék 3	2,5	N/A	N/A	N/A	N/A
Összes legrosszabb eset faktor szám		5	3	2	3	6

MÉDIA FILL – 7 / KÖRÜLMÉNYEK - 2

Mi legyen a szimuláló anyag? Megfelelő táptalaj

Kiválasztási szempontok:

- alacsony szelektivitás: mikroorganizmusok széles spektrumát jelzi
- igazolt növesztő képesség: <10 – 100 CFU/egység
- tisztaság: tiszta, átlátszó legyen, hogy a zavarosodás észlelhető legyen
- táptalaj koncentráció: gyártó javaslata szerint, egyébként validálni kell
- szűrhető legyen a gyártástechnológiában előírt szűrőn

Igazolt előállítás, sterilitás, lejáraton belüli

Aerob körülmények között tripkazein szója leves (Ph.Eur),

Anaerob körülmények között: tioglikolát leves (Ph. Eur.)

Hány egységet töltsünk le?

A sarzsméret vagy a letöltési idő figyelembevételével állapítsuk meg.

1. 3000db-nál a kontamináció arány 1 az 1000 db-hoz (0,1% 95 % valószínűség)
 - ha ilyen nagyságrendű a sarzs méret.
 - PI 007-6 és EU GMP Annex 1: 5000 db vagy 10000db
2. Nagyobb mennyiség esetén annyi egységet, ami nagy valószínűséggel (95%) kimutat 1 fertőzött egységet.
3. Operátor fáradtságának, teljes töltési időnek és beavatkozások idejének figyelembevételével.

MÉDIA FILL – 8 / KÖRÜLMÉNYEK - 3

Mennyi ideig tartson a média fill?

Egy soron töltéskor a kontamináció veszélyének valószínűsége nem nő szükségszerűen az idővel!

Töltés

A média fill legyen olyan közel a gyakorlathoz, amennyire csak lehet: töltési idő + beavatkozási idő + tárolási idő (liofilizálás kezdete, kitárolás és kupakolás vége).

Liofilizálás

A letöltött ampullákat betároljuk a liofilizáló gépbe, majd parciális vákuum alatt tartjuk minimum 48 óráig (a táptalaj nem fagyasztható és nem forralható) kétszeri megszakítás. A vákuum kiegyenlítés a normál folyamat szerint.

Táptalaj töltés csökkentése >10000 db

Töltés eleje, közepe és vége és legrosszabb eset beavatkozás után mindenképpen táptalajjal kell tölteni.

Váltakozva használható:

Média + üres egység

Média + WFI – ez többszöri átállítással jár!

MÉDIA FILL – 9 / KÖRÜLMÉNYEK - 4

Mintavétel

- ❑ A felhasználásra kerülő üveg/ dugó és kupak is mintázásra kerüljön sterilitás vizsgálatra.
- ❑ A média fill mintavételi gyakoriságát a letöltött mennyiség alapján kell meghatározni, de mindenképpen mintázni kell a töltés elejét, közepét és végét (+liofilizálás után).

Inkubálás:

- ❑ legalább 7 napig 20-25°C-on és legalább 7 napig 30-35°C-on
- ❑ maximum elfogadható inkubálási időtartam: 21 nap (hétvége, szünnap)
- ❑ inkubálással kapcsolatos eltérések kezelése:
 - hőmérséklet alacsonyabb: inkubálási időtartam hosszabb
 - hőmérséklet magasabb: média fill ismétlése (az eltérés nagyságától és időtartamától függően)

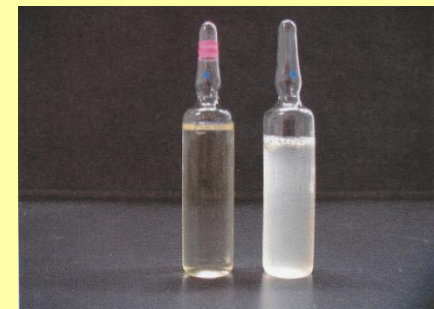
A mintákat legalább egyszer átfordítjuk, hogy a táptalaj érintkezzen a dugóval és a teljes belső felülettel.

MÉDIA FILL – 10 / ÉRTÉKELÉS - I

A sérült egységeket nem vizsgáljuk, a záráshibás egységeket külön inkubáljuk, értékeljük. A selejt nem haladhatja meg a termékre előírt selejtet, ha meghaladja, a média fill invalid, ismételni kell.

Vizsgálat:

14 nap után vizuálisan, a táptalaj nem lehet zavaros
Fertőzöttség esetén mikrobák azonosítása.



Statisztikai értékelés 95% valószínűségnél:

Letöltött egység, db	Figyelmeztető határ	Elfogadási határ	Letöltött egység	Figyelmeztető határ	Elfogadási határ
3000	N/A	1	11850	2	7
4750	1	2	13150	3	8
6300	1	3	14400	3	9
7760	1	4	15710	4	10
9160	1	5	16970	4	11
10520	2	6			

EU GMP Annex 1 szigorúbb!

MÉDIA FILL – 10 / ÉRTÉKELÉS - 2

EU GMP Annex 1

Letöltött egység, db	Követelmény, max. fertőzött	Fertőzött, db	Akció / Döntés
< 5000	0	≥ 1	Kivizsgálás/média fill invalid, 3 ismételt, egymást követő média fill
5000 - 10000	1	1	Kivizsgálástól függ, hogy kell-e új média fill
		2	Kivizsgálás/média fill invalid, 3 ismételt, egymást követő média fill
> 10000	1	1	Kivizsgálás/média fill valid
		2	Kivizsgálás/média fill invalid, 3 ismételt, egymást követő média fill



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!



CÉL: A FOLYAMATOS MEGFELELŐSÉG BIZTOSÍTÁSA!