

**EudraLex**

**Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai**

**4. Kötet**

**A Humán és Állatgyógyászati Felhasználású Gyógyszerek  
Helyes Gyógyszergyártási Gyakorlatának  
EU Útmutatói**

**15. Melléklet: Kvalifikálás és validálás**

**A részletes útmutatók kiadásának jogi alapjai:** Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK Irányelv 47. cikke, és az állatgyógyászati készítmények uniós kódexéről szóló 2001/82/EK Irányelv 51. cikke. Ez a dokumentum útmutatást nyújt a gyógyszerek helyes gyártási gyakorlat (GMP) elveinek és útmutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és állatgyógyászati felhasználású gyógyszerek esetén a 91/412/EEK Irányelvben.

**A dokumentum státusza:** Felülvizsgálat

**A változtatások okai:** A 15. Melléklet 2001-es közzététele óta a gyártási és hatósági környezet jelentős változásokon ment keresztül, így a szükségessé vált e Melléklet frissítése is a változások miatt. A 15. Melléklet ezen átdolgozása figyelembe veszi az EudraLex 4. Kötetének 1. Részének egyes szakaszait, illetve a 2. Részt, a 11. Mellékletet, az ICH Q8-at, Q9-et, Q10-et és Q11-et, a QWP folyamatvalidálásról szóló útmutatót, és a gyártástechnológiák változásait.

**Hatályosság kezdete:** 2015. október 1.

## Alapelv

Ez a Melléklet a gyógyszerek gyártásánál használt létesítmények, berendezések, kiszolgáló rendszerek és folyamatok kvalifikálásainak és validálásainak alapelveit írja le, továbbá használható kiegészítő jellegű, opcionális útmutatóként a hatóanyagokkal kapcsolatban is, anélkül, hogy olyan követelményeket mutatna be, melyek ne lennének benne az EudraLex 4. Kötetének II. részében. A gyártóknak GMP által előírt kötelessége, hogy ellenőrizzék a termék- és folyamat-életciklus során az egyes műveleteik kritikus lépéseit a kvalifikálással és validálással. A létesítmények, berendezések, kiszolgáló rendszerek és folyamatok, bármely a termék minőségét befolyásoló változtatását hivatalosan dokumentálni kell, és a validálási státuszra vagy ellenőrzési stratégiára való hatását értékelni kell. A gyógyszerek gyártásánál használt számítógépes rendszereket szintén validálni kell a 11. Melléklet követelményei szerint. Szintén figyelembe kell venni az ICH Q8, Q9, Q10 és Q11-ben bemutatott releváns koncepciókat és útmutatást.

## Általánosan

A gyógyszer életciklusa során minőségügyi kockázatbecslést kell alkalmazni. A minőségügyi kockázatbecslési rendszer részeként a kvalifikálás és validálás kiterjedésével és mértékével kapcsolatos döntéseket hivatalos úton jóváhagyott és dokumentált létesítményekre, berendezésekre, kiszolgáló rendszerekre és folyamatokra vonatkozó kockázatbecslés alapján kell meghozni. A retrospektív validálás már nem elfogadható megközelítés. Használhatóak olyan gyártón kívüli forrásból származó kvalifikálási és/vagy validálási vizsgálati adatok, amennyiben ez a megközelítés meg lett indokolva, illetve akkor, ha van megfelelő biztosítás arra nézve, hogy ezek az adatok megbízható úton jöttek létre.

## 1. A KVALIFIKÁLÁS ÉS VALIDÁLÁS SZERVEZÉSE ÉS TERVEZÉSE

- 1.1. Minden kvalifikálási és validálási tevékenység során figyelembe kell venni a létesítmények, berendezések, kiszolgáló rendszerek, folyamatok és termékek életciklusát és megtervezettnek kell lenniük.
- 1.2. A kvalifikálási és validálási tevékenységeket megfelelően képzett és jóváhagyott eljárásokat követő személyek végezhetnek.
- 1.3. A kvalifikációs/validációs személyzetnek jelentést kell készítenie, – a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerben meghatározott módon – de nem feltétlenül a minőségirányítási vagy minőségbiztosítási szervnek. Mindenesetre azonban kell, hogy legyen a validálások életciklusának egy megfelelő minőségügyi felügyelete.
- 1.4. A telephely kvalifikálási és validálási programjának kulcselemeit egyértelműen definiálni és dokumentálni kell egy validálási alaptervben (*validation master plan*, *VMP*) vagy ezzel egyenértékű dokumentumban.

- 1.5. A VMP-nek vagy az ezzel egyenértékű dokumentumnak definiálnia kell a kvalifikálási/validálási rendszert és a következőket kell legalább tartalmaznia, vagy hivatkozást róluk:
  - i. Kvalifikálási és Validálási irányelv;
  - ii. A szervezeti felépítés, beleértve a kvalifikálási és validálási tevékenységekkel kapcsolatos feladatokat és felelőségeket;
  - iii. A telephelyen lévő létesítmények, berendezések, rendszerek, folyamatok összefoglalója és a kvalifikálási és validálási státuszuk;
  - iv. A kvalifikálással és validálással kapcsolatos változáskövetések (*change control*) és deviációk kezelése;
  - v. Útmutatás az elfogadási kritériumok meghatározására;
  - vi. Hivatkozás a meglévő dokumentumokra;
  - vii. A kvalifikálási és validálási stratégia, beleértve a rekvifikálást is, ahol az alkalmazható.
- 1.6. A nagy és összetett projektek esetén a tervezésnek kitüntetett figyelemmel kell zajlania, az átláthatóság pedig növelhető külön validálási tervek létrehozásával
- 1.7. A kvalifikálási és validálási tevékenységekre minőségügyi kockázatbecslést kell alkalmazni. A projektfázis vagy kereskedelmi célú gyártás során történt változtatásokból szerzett tapasztalat és megértés fényében a kockázatbecsléseket szükség szerint meg kell ismételni. A kockázatbecslések kvalifikálási és validálási tevékenységeket támogató módjának egyértelműen dokumentálnak kell lennie.
- 1.8. Megfelelő ellenőrzéseket kell beépíteni a kvalifikálási és validálási munkába, a kapott adatok integritásának biztosításának érdekében.

## **2. DOKUMENTÁCIÓ, A VMP-T IS BELEÉRTVE**

- 2.1 A helyes dokumentációs gyakorlat fontos a termék életciklus során történő ismeretek kezelésében.
- 2.2 Minden kvalifikálás és validálás során generált dokumentumot megfelelő személyzetnek kell jóváhagynia és engedélyeznie, ahogy azt a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerben meghatározták.

- 2.3 Az összetett validálási projektek dokumentumai közötti kapcsolatokat egyértelműen meg kell határozni.
- 2.4 Validálási protokollokat kell készíteni, melyek meghatározzák a kritikus rendszereket, tulajdonságokat és paramétereiket, illetve a társított elfogadási kritériumokat.
- 2.5 A kvalifikálási dokumentumokat össze lehet vonni, ahol az megfelelő, pl. a telepítési kvalifikálást (IQ) és a működési kvalifikálást (OQ).
- 2.6 Ahol a validálási protokollokat és más egyéb dokumentumokat egy validálási kiszolgáló rendszereket nyújtó harmadik fél szolgáltatja, a gyártóhely megfelelő személyzetének kell azokra jóváhagyás előtt igazolnia az alkalmasságot és a belső eljárásokkal való összhangot.
- 2.7 A jóváhagyott protokollon a kivitelezés során elkövetett jelentős változtatást, pl. elfogadási kritériumok, működési paraméterek stb., deviációként kell dokumentálni és tudományosan igazolni.
- 2.8 Fel kell jegyezni deviációként azon eredményeket, amelyeknek nem sikerült megfelelniük az előre meghatározott kritériumoknak, és teljes mértékben ki kell őket vizsgálni a helyi eljárások szerint. Minden validálással kapcsolatos következményt ki kell fejteni a jelentésben.
- 2.9 A validálás összefoglalását és konklúzióit jelentésben kell összefoglalni a kapott eredmények elfogadási kritériumokkal való összevetésével együtt. Az elfogadási kritériumok minden későbbi változtatásait tudományosan igazolni kell, és készíteni kell a validálás eredményeképpen egy végső javaslatot.
- 2.10 A kvalifikálási és validálási folyamat következő fázisba történő lépését engedélyeznie kell a megfelelő személyzetnek, akár a validálási jelentés elfogadási dokumentum részeként, akár egy másik összefoglaló dokumentumban. Amennyiben az egyes elfogadási kritériumok vagy deviációk nem lettek teljesen meghatározva, akkor is adható feltételes jóváhagyás is a következő kvalifikációs fázisba történő léptetéshez, abban az esetben, ha van arról dokumentált értékelés, hogy azoknak nincs jelentős hatásuk a következő lépésre.

### **3. BERENDEZÉSEK, LÉTESÍTMÉNYEK, KISZOLGÁLÓ RENDSZEREK ÉS EGYÉB RENDSZEREK KVALIFIKÁCIÓS LÉPÉSEI**

- 3.1 A kvalifikálási tevékenységeknek figyelembe kell venniük minden fázist a felhasználói követelmények specifikációjának kezdeti fejlesztésétől a berendezés, létesítmény, kiszolgáló rendszer vagy egyéb rendszer használatának befejezéséig. A fő fázisok és néhány javasolt kritérium (ezek az egyes projekt körülményeitől függenek, és különbözhetnek), melyet bele lehet venni az egyes fázisokba a következők:

### **Felhasználói követelmények specifikációja (*user requirements specification, URS*)**

- 3.2 A berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek vagy egyéb rendszerek specifikációját egy URS-ben, és/vagy működési specifikációban meg kell határozni. A minőség nélkülözhetetlen elemeit ebben a fázisban kell beépíteni és minden GMP kockázatot elfogadható szintre kell csökkenteni. Az URS-nek a validálási életciklus során végig hivatkozási pontnak kell lennie.

### **Tervezési kvalifikálás (*design qualification, DQ*)**

- 3.3 A berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek vagy rendszerek kvalifikációjának következő lépése a DQ, ahol a kialakítás GMP megfelelőségét kell igazolni és dokumentálni. A felhasználói követelmények specifikáció követelményeinek teljesülését igazolni kell a tervezési kvalifikálás során.

### **Gyári elfogadási vizsgálat (*factory acceptance testing, FAT*) / Telephelyi elfogadási vizsgálat (*site acceptance testing, SAT*)**

- 3.4 Ha lehetséges, az új vagy összetett technológiájú berendezést kiszállítás előtt, az eladói telephelyen kellene értékelni.
- 3.5 Ha lehetséges az eladói telephelyen, még a telepítés előtt meg kell erősíteni azt, hogy a berendezés URS-nek/működési specifikációnak való megfelelését.
- 3.6 Ahol az megfelelő és indokolt, a dokumentáció-felülvizsgálatot és néhány tesztet végre lehet hajtani a FAT során vagy másik fázisokban is, anélkül, hogy azokat újból végre kelljen hajtani a telephelyen az IQ/OQ során, amennyiben megmutatható, hogy a működést nem befolyásolja a szállítás és a telepítés.
- 3.7 A FAT kiegészíthető a gyártóhelyen kivitelezett, a berendezés utasításának megfelelő SAT-al.

### **Telepítési kvalifikálás (*installation qualification, IQ*)**

- 3.8 Az IQ-t a berendezéseken, létesítményeken, kiszolgáló rendszereken vagy az egyéb rendszereken végre kell hajtani.
- 3.9 Az IQ-nak legalább a következőket kell tartalmaznia:
- i. Az összetevők, eszköztár, berendezés, csőhálózat és szolgáltatások helyes telepítésének megerősítése, a mérnöki tervekkel és specifikációkkal történő összevetéssel;

- ii. A helyes telepítés megerősítése, az előre meghatározott kritériumokkal történő összevetéssel;
- iii. A beszállítói működési- és munkautasítások és karbantartási követelmények összegyűjtése és összevetése;
- iv. Az eszközök kalibrációi;
- v. A szerkezeti anyagok verifikációja.

### **Működési kvalifikálás (*operational qualification, OQ*)**

- 3.10 Az OQ általában az IQ-t követi, de a berendezés komplexitásától függően, kivitelezése lehetséges egy kombinált Telepítési/Működési kvalifikálásként is (IOQ).
- 3.11 OQ-nak legalább a következőket kell tartalmaznia:
- i. A folyamatok, rendszerek és berendezések ismeretén alapuló vizsgálatokat, melyekkel biztosítható, hogy a rendszer a kialakításnak megfelelően működik;
  - ii. Az alsó és felső határértékeket megerősítő vizsgálatokat, és/vagy „legrosszabb eset” (*worst case*) állapotokat.
- 3.12 A sikeres OQ teszt befejezése lehetővé kell, hogy tegye a szabványműveleti- és tisztítási eljárások, operátori képzetek és megelőző fenntartási követelmények véglegesítését.

### **Üzemelési kvalifikálás (*performance qualification, PQ*)**

- 3.13 Az IQ és OQ sikeres befejezését normál esetben a PQ-nak kell követnie. Néhány esetben azonban az OQ-val vagy Folyamatvalidálással együtt lehet megfelelő az elvégzése.
- 3.14 A PQ-nak legalább a következőket kell tartalmaznia:
- i. A gyártási anyagokkal, minősítő helyettesítő anyagokkal vagy szimulált termékkel végrehajtott vizsgálatokat, melyekkel worst case tételmeéreték esetén is bizonyítva lett az ekvivalens működés, normális működési feltételek mellett. A folyamatellenőrzés jóváhagyásához használt mintavételi gyakoriságot igazolni kell.
  - ii. A vizsgálatoknak le kell fedniük a szóban forgó folyamat működési tartományát, kivéve, ha van a fejlesztési fázisból származó dokumentált bizonyítéka a működési tartományok érvényességéről.

## 4. REKVALIFIKÁLÁS

- 4.1 A berendezéseket, létesítményeket, kiszolgáló rendszereket és egyéb rendszereket megfelelő időközönként értékelni kell a megfelelő működésük biztosítása érdekében.
- 4.2 Ahol a rekvalifikálás szükséges és bizonyos időközönként meg is történik, az időközöket meg kell indokolni és az értékelési kritériumokat meg kell határozni. Továbbá figyelembe kell venni az idő alatt felhalmozódó kisebb változtatások hatásait is.

## 5. FOLYAMATVALIDÁLÁS

### *Általánosan*

- 5.1 Az ebben a szakaszban bemutatott követelményeket és alapelveket minden gyógyszerészeti dózisformára alkalmazni kell. Ezek lefedik az új folyamatok kezdeti validálását, a módosított folyamatok rákövetkező validálását, a telephelyi átadásokat és a folyamatban lévő folyamatok hitelesítését (*ongoing process verification*). A melléklet során magától értetődőnek van véve a sikeres validáláshoz szükséges termékfejlesztési folyamat megléte.
- 5.2 Az 5. Szakaszt az aktuális, a Folyamatvalidálásról szóló EMA útmutatóval együttesen kell használni.
- i. A Folyamatvalidálási útmutató a hatósági beadványban benyújtandó információ- és adatbenyújtáshoz kíván útmutatást nyújtani. Mindenesetre a folyamatvalidálással kapcsolatos GMP követelmények a folyamat teljes életciklusára vonatkoznak.
  - ii. Ezt megközelítést a termék- és folyamatfejlesztés összekapcsolására kell alkalmazni. Ezáltal lesz biztosított a kereskedelmi célú gyártás validálása és az ellenőrzési állapot fenntartása a rutinszerű kereskedelmi célú gyártás során.
- 5.3 A gyártási folyamatok fejlesztésére hagyományos megközelítésű vagy folyamatos hitelesítésű megközelítést lehet alkalmazni. Azonban a megközelítéstől függetlenül meg kell mutatni, hogy a folyamatok robusztusak és, hogy képesek a konzisztens termékminőséget biztosítani, bármilyen terméknek a piacra kerülése előtt. A hagyományos megközelítésű gyártási folyamatoknak keresztül kell menniük egy prospektív validációs programon a termék minősítése előtt. A retrospektív validálás többé nem elfogadható megközelítés.
- 5.4 Az új termékek folyamatvalidálásának magába kell foglalnia minden forgalmazásra szánt hatáserősséget és gyártóhelyet. A zárójel megközelítés (*bracketing approach*) indokolt lehet új termékek esetén is, amennyiben a fejlesztési fázisban szerzett

széleskörű ismereten alapszik, és az össze volt kapcsolva a megfelelő folyamatos verifikációs programmal.

- 5.5 Az egyik telephelyről a másik telephelyre, vagy a telephelyen belül transzferálni kívánt termékek folyamatvalidálásához kellő validációs tételek száma lecsökkenthető a zárójel megközelítéssel. Mindemellett azonban a meglévő termékismeretnek elérhetőnek kell lennie az előző validálás tartalmával együtt. Ha indokolt, a különböző hatáserőségekre, tételméretekre és csomagolásméretekre/tárolótípusokra is alkalmazható a zárójel megközelítés.
- 5.6 Az örökölt termékek telephelyi átadásait illetően a gyártási folyamatnak és ellenőrzéseknek meg kell felelniük a forgalomba hozatali engedélyben foglaltaknak, és a terméktípus forgalomba hozatali engedélye által meghatározott követelményeinek. Amennyiben az szükséges, be kell nyújtani a forgalomba hozatali engedélyek módosítását.
- 5.7 A folyamatvalidálás során kell megalapozni azt, hogy minden minőségi tulajdonság és folyamatparaméter, mely fontosnak vélt a validált állapot és elfogadható termékminőség biztosításának szempontjából, folyamatosan el van érve a folyamat által. A folyamatparaméterek és minőségi tulajdonságok kritikusságának vagy nem-kritikusságának megállapításának alapját egyértelműen dokumentálni kell, figyelembe véve bármilyen kockázatbecslési tevékenység eredményeit.
- 5.8 Normál esetben a validálási folyamatra gyártott tételeknek egyazon nagyságúnak kell lennie a kereskedelmi célra gyártottakkal, illetve minden ettől eltérő tétel nagyságot meg kell indokolni vagy részletezni az EudraLex 4. Kötetének megfelelő szakaszai szerint.
- 5.9 A folyamatvalidáláshoz használt berendezéseknek, létesítményeknek, kiszolgáló rendszereknek és rendszereknek kvalifikáltnak kell lenniük. A vizsgálati módszereket a felhasználási céljukra validálni kell.
- 5.10 A megközelítéstől függetlenül, minden termékre, a fejlesztési fázisokból vagy egyéb forrásokból származó folyamatismereteket elérhetővé kell tenni a gyártóhelyen, hacsak ennek ellenkezőjét meg nem indokolják, és ezeknek kell a validálási tevékenységek alapjául szolgálniuk.
- 5.11 A folyamatvalidációs tételek gyártásába, fejlesztésébe vagy egyéb telephely transzferekbe be kell vonni a személyzetet. A tételeket csak képzett személyzet gyárthatja a GMP-nek megfelelően jóváhagyott dokumentációt használva. Elvárt a gyártási személyzet bevonása a validációs tételek gyártásába, a termék megismerésének elősegítése érdekében.



- 5.12 A kritikus kiindulási- és csomagolóanyagok beszállítóit a validációs tételek gyártása előtt minősíteni kell; másképpen a kockázatkezelési elvek alkalmazása alapján kiállított indoklást kell ledokumentálni.
- 5.13 Különösen fontos, hogy elérhetőnek kell lennie a folyamatellenőrzési stratégia alapjául szolgáló, tervezési tér (*design space*) megindoklásának (ha volt), és bármilyen matematikai modell fejlesztését (ha volt) alátámasztó folyamatismeretnek.
- 5.14 Előre meg kell határozni a validálásra használt tételek piaci forgalmazásra történő felszabadítását. A gyártásuk körülményeinek teljesen meg kell, hogy feleljenek a GMP-nek, a validálási elfogadási kritériumoknak a folyamatos verifikációs kritériumoknak (ha voltak) és a forgalomba hozatali engedély vagy a klinikai vizsgálati engedély követelményeinek.
- 5.15 A kísérleti gyógyszerek (*investigational medicinal products, IMP*) folyamatvalidálásához lásd a 13. Mellékletet.

#### ***Egyidejű validálás (concurrent validation)***

- 5.16 Kivételes esetekben, ahol a páciens számára nagy az előny-kockázat arány, elfogadható lehet a rutinyártás megkezdése előtt a validálási program nem befejezése, és így az egyidejű validálás alkalmazása. Mindenesetre azonban az egyidejű validálási döntést meg kell indokolni, a láthatóság miatt dokumentálni kell a VMP-ben, és az engedélyező személyeknek jóvá kell hagynia.
- 5.17 Ahol jóvá lett hagyva az egyidejű validálás, ott elegendő adattal kell alátámasztani, hogy minden terméktétel egyforma és megfelel a meghatározott elfogadási kritériumoknak. Az eredményeknek és következtetéseknek hivatalosan dokumentálnak kell lenniük és a tételfelszabadítás előtt elérhetővé kell tenni azokat a Meghatalmazott Személy számára.

#### ***Hagyományos folyamatvalidálás (traditional process validation)***

- 5.18 A hagyományos megközelítésben egy bizonyos számú készterméket kell legyártani rutinkörülmények között a reprodukálhatóság igazolása érdekében.
- 5.19 A gyártott tételek és a vett minták számát kockázatkezelési elvek alapján kell meghatározni, lehetővé téve a megfelelő számú variációk és trendek kialakítását, illetve az értékeléshez szükséges elegendő adat szolgáltatását. Minden gyártónak meg kell határoznia és indokolnia a validálás során legyártani szükséges tételek számát, mellyel magas szinten biztosítható a folyamat konzisztensen minőségi terméket előállító tulajdonsága.

- 5.20 Anélkül, hogy ellentmondanánk az 5.19-es pontnak, általában legalább három egymást követő tétel rutin körülmények között történő gyártása elegendőnek mondható a folyamatvalidálás kivitelezéséhez. Ettől eltérő méretű tételek is igazolhatóak, figyelembe véve a hasonló standard gyártási módszereknek és a hasonló termékeknek vagy folyamatoknak, az adott telephelyen történő használatát. A három tétellel végzett kezdeti validálást ki lehet egészíteni a rákövetkező tételek gyártása során kapott eredményekkel a folyamatban lévő folyamat hitelesítési gyakorlat részeként.
- 5.21 Készíteni kell egy folyamatvalidálási protokollt, mely definiálja a kritikus folyamat paramétereit (*critical process parameters, CPP*), kritikus minőségi tulajdonságokat (*critical quality attributes, CQA*), és a hozzárendelt elfogadási kritériumokat, melyek a fejlesztés során szerzett adatokon vagy a dokumentált folyamatismerten alapulnak.
- 5.22 A folyamatvalidálási protokolloknak legalább a következőket kell tartalmazniuk:
- i. A folyamat rövid leírása és hivatkozás a megfelelő Tétel Alapfeljegyzésre (*Master Batch Record*);
  - ii. Feladatok és felelőségek;
  - iii. A vizsgálandó CQA-k összefoglalása;
  - iv. A CPP-k és a hozzájuk rendelt határértékek összefoglalása;
  - v. Az egyéb (nem-kritikus) tulajdonságok és paraméterek összefoglalása, amelyek vizsgálva vagy monitorozva lesznek a validálás során, és a validálásba történő bevonások okai;
  - vi. A használandó berendezések/létesítmények listája (beleértve a mérő/monitorozó/feljegyző berendezéseket is) a kalibrálási státuszukkal együtt;
  - vii. Az analitikai módszerek listája és a módszerek validálása, ahol az alkalmazható;
  - viii. A tervezett gyártásközi ellenőrzések az elfogadási kritériumokkal és az egyes gyártásközi ellenőrzések beválasztásának oka(i);
  - ix. A további elvégzendő vizsgálatok az elfogadási kritériumokkal;
  - x. A mintavételi terv és a megállapításának logikája;
  - xi. Az eredmények feljegyzésének és értékelésének módszerei;

- xii. A felszabadítás és tételminősítés folyamatai (ha az alkalmazható).

***Folyamatos folyamat hitelesítés (continuous process verification)***

- 5.23 A tervezett minőség (quality by design) megközelítéssel fejlesztett termékeknél, ahol az tudományosan igazolva lett, hogy a kialakított ellenőrzési stratégia magas szinten biztosítja a termék minőségét, ott használható a folyamatos folyamat hitelesítés a hagyományos folyamatvalidálás alternatívájaként.
- 5.24 Meg kell határozni a folyamat verifikációjára használandó módszert. Ki kell alakítani egy tudományos alapú ellenőrzési stratégiát a bejövő anyagok, kritikus minőségi tulajdonságok és kritikus folyamat paraméterek megfelelő tulajdonságaira nézve, a sikeres termékmegvalósítás megerősítésének érdekében. Ez magába foglalja az ellenőrzési stratégia rendszeres értékelését is. Folyamatelemzési Technológia (*Process Analytical Technology, PAT*) és többváltozós statisztikai folyamatellenőrzések is használhatóak eszközökként. Minden gyártónak meg kell határoznia és indokolnia a validálás során legyártani szükséges tételek számát, mellyel magas szinten biztosítható a folyamat konzisztensen minőségi terméket előállító tulajdonsága.
- 5.25 Az 5.1 – 5.14 pontokban megfogalmazott általános alapelvek továbbra is mérvadóak.

***Hibrid megközelítés (hybrid approach)***

- 5.26 Alkalmazható a hagyományos megközelítés és a folyamatos folyamat verifikáció hibridje, amennyiben elérhető lényeges mennyiségű termék- és folyamatismeret és megértés, amelyekre a gyártási tapasztalatok és tételek adataival kapcsolatos előzmények során tettek szert.
- 5.27 Ez a megközelítés használható bármilyen változtatás utáni validálási tevékenység esetén vagy folyamatban lévő folyamat verifikáció során, még ha a terméket kezdetben a hagyományos megközelítéssel validálták is.

***Folyamatban lévő folyamat verifikáció (ongoing process verification during lifecycle)***

- 5.28 Az 5.28-5.32 pontok mindhárom fent említett folyamatvalidálásra alkalmazhatóak, pl. hagyományos, folyamatos és hibrid.
- 5.29 A gyártóknak monitorozniuk kell a termékminőséget, annak biztosítása érdekében, hogy az ellenőrzési állapot a termék-életciklus során végig fennmarad és, hogy a releváns folyamattrendeket értékelik.
- 5.30 A folyamatban lévő folyamat verifikáció mértékét és gyakoriságát rendszeresen felül kell vizsgálni. A termék-életciklus során bármikor lehetségessé válhat a

követelmények módosítása, figyelembe véve a folyamat megértésének és teljesítményének aktuális szintjét.

- 5.31 A folyamatban lévő folyamat verifikációt jóváhagyott protokoll vagy ezzel egyenértékű dokumentumok alapján kell végezni, és el kell készíteni a megfelelő jelentést is a kapott eredmények dokumentálására. Ahol az megfelelő, ott statisztikai eszközöket lehet használni a következtetések megerősítésére – figyelembe véve az adott folyamat változékonyságát és adottságait – és az ellenőrzési állapot fenntartásának biztosítására.
- 5.32 Folyamatban lévő folyamat verifikációt kell alkalmazni a termék-életciklus során a Termékminőségi Felülvizsgálatban dokumentált validált státusz megerősítésére. Az idő alatt felgyülemelő járulékos változtatásokat is meg kell fontolni, és a további intézkedések szükségét – pl. megnövekedett mintavételezés – is meg kell becsülni.

## **6. A SZÁLLÍTÁS VERIFIKÁCIÓJA**

- 6.1 A késztermékeket, a kísérleti gyógyszereket, az ömlesztett termékeket és a mintákat a forgalomba hozatali engedélyben, a jóváhagyott címkén, a termékspecifikációban feltüntetett módon vagy a gyártó által megindokolt módon kell elszállítani a gyártóhelyről.
- 6.2 Felismert tény, hogy a szállítás hitelesítése kihívást jelenthet annak sokszámú faktora miatt, mindazonáltal a szállítási útvonalaknak egyértelműen meghatározottnak kell lenniük. A szállítás hitelesítése során figyelembe kell venni a szezonális vagy egyéb variációkat is.
- 6.3 Kockázatbecslést kell végezni a folyamatosan ellenőrzött és monitorozott szállítási folyamatokon kívül eső változók (késések a szállítás során, a monitorozó eszközök meghibásodása, folyékony nitrogén utántöltése, a termék érzékenysége és más egyéb faktorok) szállításra való befolyásának mértékének a megállapítása érdekében.
- 6.4 A szállítás közben esetlegesen fellépő körülményváltozások miatt, folyamatos monitorozást és feljegyzéskészítést kell végrehajtani minden olyan kritikus körülményre, amelyek a terméket érinthetik, hacsak meg nem indokolják ennek ellenkezőjét.

## **7. A CSOMAGOLÁS VALIDÁLÁSA**

- 7.1 A berendezések feldolgozási paramétereinek megváltozása – főleg az elsődleges csomagolás során – komoly hatással lehet a csomagolás integritására és helyes funkcionálására - mint pl. a blisztercsíkok, a tasakok és a steril összetevők esetén -, vagyis az elsődleges és másodlagos csomagoló berendezéseket a késztermékek és ömlesztett termékek esetén kvalifikálni kell.

- 7.2 Az elsődleges csomagoló berendezés kvalifikálását a kritikus folyamatparaméterekben – mint pl. a hőmérséklet, a gép sebessége és a tömítési nyomás vagy egyéb más faktorokra – definiált minimum és maximum működési tartományokra el kell végezni.

## **8. A KISZOLGÁLÓ RENDSZEREK KVALIFIKÁLÁSA**

- 8.1 A telepítést követően a fenti 3. szakasznak megfelelően igazolni kell a gőz, a víz, a levegő és az egyéb gázok minőségét is.
- 8.2 A kvalifikálás rendszerességének és kiterjedésének reflektálnia kell bármilyen szezonális variációt, és ha az alkalmazható, akkor az adott kiszolgáló rendszer felhasználásának célját.
- 8.3 A hibakockázatok csökkenése érdekében kockázatbecslést kell végezni, ahol történik közvetlen kapcsolat a termékkel – pl. a fűtő, légkezelő és légkondicionáló (HVAC) rendszerek, és közvetett kapcsolat esetén is, mint például a hőcserélőkön keresztül.

## **9. A VIZSGÁLATI MÓDSZEREK VALIDÁLÁSA**

- 9.1 A kvalifikálás, validálás vagy tisztítási eljárások során használt analitikai módszereket validálni kell megfelelő kimutatási és mennyiségi meghatározási határokkal, ahol az szükséges, az EudraLex 4. Kötetének 1. Részében található 6. Fejezetnek megfelelően.
- 9.2 Ahol a termékre mikrobiológiai vizsgálatot is végeznek, ott a módszert validálni kell arra nézve, hogy a termék nem befolyásolja a mikroorganizmusok újbóli szaporodását.
- 9.3 Ahol a tisztaterekre végeznek mikrobiológiai vizsgálatot, ott a vizsgálati módszert validálni kell arra nézve, hogy a fertőtlenítőszer nem befolyásolja a mikroorganizmusok újbóli elszaporodását.

## **10. TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS**

- 10.1 A tisztítás validálást minden a termékkel kapcsolatba kerülő berendezés bármilyen tisztítási eljárásának a hatékonyságának az igazolására kell elvégezni. Lehet alkalmazni szimuláló ágenseket megfelelő tudományos indoklás esetén. Több hasonló típusú berendezés összecsoportosítása esetén, a tisztítás validálásra kiválasztott specifikus berendezés választásának megindoklása elvárt.
- 10.2 A tisztítás validálásnál az elfogadási kritériumok fontos része a tisztaság vizuális ellenőrzése. Általában azonban ennek a kritériumnak az egyedüli használata nem elfogadott. Az elfogadható maradékanyag-eredmények megkapásáig tartó folyamatosan ismételt tisztítás és vizsgálat szintén nem elfogadható megközelítés.

- 10.3 Elismert tény, hogy a tisztítás validálási program befejezése hosszabb időt is igénybe vehet, illetve néhány termék (pl. kísérleti gyógyszerek) esetén szükséges lehet minden egyes tétel után a hitelesítéssel egybekötött validálás. Elegendő, a verifikációból származó mennyiségű adatnak kell alátámasztania a berendezés tisztaságának és későbbi műveletekre való alkalmazásának alkalmasságát.
- 10.4 A validálás során meg kell fontolni a tisztítási folyamat automatizálását. Ahol automatizált folyamatot használnak, ott a kiszolgáló rendszerek és berendezések meghatározott működési tartományait validálni kell.
- 10.5 Minden tisztítási folyamat esetén meg kell határozni a tisztítás hatékonyságát és a teljesítményét befolyásoló változókat, mint például az operátorok, az eljárások részletezettségét, pl. az öblítés ideje stb. Amennyiben a változókat megállapították, a legrosszabb esetű állapotokat kell a tisztítás validálás vizsgálatok alapjául használni.
- 10.6 A termék-maradékanyagok határértékeit a toxikológiai értékelés alapján kell megállapítani. A meghatározott határértékeket egy kockázatbecslésben kell dokumentálni, mely tartalmaz minden bizonyítási hivatkozást. A határértékeket minden használt tisztítási ágensre meg kell állapítani. Az elfogadási kritériumok megállapításakor figyelembe kell venni a feldolgozási berendezés láncolat részei által hozzáadott potenciális halmozó hatásait is.
- 10.6.1 A terápiás makromolekulák és peptidek extrém pH körülmények és/vagy hő hatására bomlanak és denaturálódnak, és így farmakológiailag inaktívvá válhatnak. Ezért ilyen körülmények között a toxikológiai értékelés nem feltétlenül lesz elfogadható.
- 10.6.2 Amennyiben nem lehetséges a specifikus termék-maradékanyagok vizsgálata, akkor más reprezentatív paramétereket lehet szükséges választani, mint pl. a TOC (*total organic carbon*) és vezetőképesség.
- 10.7 A tisztítás validálási eljárások kifejlesztései során figyelembe kell venni a mikrobiális- és endotoxin-szennyezést is.
- 10.8 A gyártás és tisztítás, illetve a tisztítás és használatba vétel között eltelt időt figyelembe kell venni a szennyezett és tiszta tárolási idők megállapításakor.
- 10.9 Ahol folyik kampánygyártás, ott a kampány végei tisztítás egyszerűségét figyelembe kell venni, és a kampány lehetséges maximális hosszúságát (a gyártott tételek száma (időegység alatt)) kell a tisztítási validálási eljárások alapjául venni.
- 10.10 Ahol a legrosszabb esetű termék megközelítést (*worst case product approach*) használnak tisztítási validálási modellként, ott a legrosszabb esetű termék kiválasztását és a telephelyi új termékek befolyását tudományos alapon kell igazolni. A legrosszabb

eset kritériumainak megállapítása magába foglalhatja az oldhatóságot, tisztíthatóságot, toxicitást és hatásosságot.

- 10.11 A tisztítás validálási protokolloknak meg kell határozniuk vagy hivatkozniuk kell a mintavételi pontok(at/ra), ezen pontok kiválasztásának indokaira, és definiálniuk kell az elfogadási kritériumokat.
- 10.12 A mintavételezést törléssel és/vagy öblítéssel kell végezni, vagy a gyártási berendezés természetének megfelelően. A mintavételező anyagoknak nem szabad befolyásolniuk az eredményeket. A visszanyerésnek minden a berendezésből, a termékkel kapcsolatba lévő mintázott anyagból lehetségesnek kell lennie, minden mintavételezési eljárás esetén.
- 10.13 A tisztítási eljárást a kockázatbecslés útján megállapított, megfelelő számban kell elvégezni, és meg kell felelnie az elfogadási kritériumoknak, így bizonyítva a tisztítási eljárás validáltságát.
- 10.14 Ahol a tisztítási eljárás nem hatékony vagy nem megfelelő a berendezések esetében, ott az EudraLex 4. Kötetének 1. Részében, a 3. és 5. fejezeteiben leírt dedikált berendezéseket vagy más megfelelő intézkedéseket kell használni minden egyes termék esetén.
- 10.15 Ahol a berendezés tisztítása manuálisan történik, ott különösképpen fontos a manuális eljárás hatékonyságát indokolt időközönként igazolni.

## **11. VÁLTOZÁSKÖVETÉS**

- 11.1 A változáskövetés az ismeretkezelés fontos része, és a gyógyszerészeti minőségügyi rendszeren belül kell kezelni.
- 11.2 Írott eljárásokban kell leírni a kiindulási anyag, termékösszetevő, folyamat, berendezés, helyiség, termék skála, gyártási vagy vizsgálati módszer, tételméret, tervezési tér vagy bármilyen az életciklusba tartozó faktor változtatását, mely befolyásolhatja a termék minőségét vagy reprodukálhatóságát.
- 11.3 Ahol tervezési teret (*design space*) használnak, ott a változtatott tervezési teret össze kell hasonlítani a forgalomba hozatali engedélyben szereplő tervezési térrel, illetve fel kell mérni az esetleges hatósági intézkedések szükségességét.
- 11.4 Kockázatkezelést kell alkalmazni, hogy meghatározzák a tervezett változtatások lehetséges hatását a termékminőségre, a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerekre, a dokumentációra, a validálásra, a hatósági státuszra, a kalibrációra, a karbantartásra, és bármilyen egyéb rendszerre a szándékolatlan következmények elkerülése-, illetve

bármilyen szükséges folyamatvalidálás, hitelesítés vagy rekvalifikálás megtervezése érdekében.

- 11.5 A változtatásokat a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerben meghatározott felelős személyeknek vagy releváns személyzetnek kell engedélyeznie és jóváhagynia.
- 11.6 A változtatás megfelelőségét bizonyító adatokat, - pl. a dokumentumok másolatait – felül kell vizsgálni annak bizonyítása érdekében, hogy a változtatás hatását felmérték a végső jóváhagyás előtt.
- 11.7 A változtatás kivitelezését követően - ahol az alkalmazható - a változtatás hatékonyságát ki kell értékelni, annak sikerességének bizonyításának érdekében.



## 12. SZÓJEGYZÉK

A kvalifikálással és validálással kapcsolatos azon fogalom meghatározásokat, amelyek nem találhatók meg az aktuális EudraLex 4. Kötet más szakaszaiban, az alábbiakban adjuk meg.

**Zárójel megközelítés (*Bracketing approach*).** Tudományos és kockázatalapú validálás megközelítés, mely során csak valamilyen előre meghatározott és igazolt tervezési faktorú (pl. hatáserősség, tételméret, és/vagy csomagolásméret), szélsőségekkel rendelkező tételekre végzik el a folyamatvalidálást. Ez a megközelítés azt feltételezi, hogy a szélsőséges szintek validálásával a közbeeső szintek is validáltak egyben. Ahol a hatáserősségek tartományát validálni kell, a zárójel megközelítés akkor használható, ha a hatáserősségek azonosak vagy az összetételük nagyon hasonlít, pl. hasonló bázisú granulátum, eltérő összenyomási súllyal készült tablettá-sorozatánál, vagy olyan kapszula-tartománynál, amely ugyanazon alapvető összetétele, különféle dugattyús töltési tömegek, különböző méretű kapszulahéjakkal való feltöltésével készül. A zárójel megközelítést alkalmazni lehet a különböző tároló méretek esetén is, vagy különböző töltetek egyazon tároló-zárórendszerbe töltésekor.

**Változáskövetés.** Ez egy olyan hivatalos rendszer, amelyben a megfelelő szakmai képviselők felülvizsgálják a kezdeményezett vagy végrehajtott változtatásokat, amelyek befolyással lehetnek a létesítmények, rendszerek, berendezések vagy folyamatok validált státuszára. A cél annak a meghatározása, hogy szükséges-e a rendszer validált állapotának a fenntartásának a biztosítására és dokumentálására intézkedést hozni.

**Tisztítás Validálás.** A tisztítás validálás annak a dokumentált bizonyítéka, hogy a jóváhagyott tisztítási eljárás reprodukálhatóan eltávolítja a berendezésről az előző terméket vagy tisztító ágenseket, mégpedig olyan mértékben, hogy azok mennyisége nem haladja meg a tudományos alapon meghatározott, maximum megengedhető maradék mennyiségének megfelelő limitet.

**Tisztítás hitelesítés.** Minden egyes tétel legyártása/kampánygyártása utáni, kémiai analízissel történő bizonyítékgyűjtés arra vonatkozóan, hogy az előző termék vagy tisztító ágens maradékai nem haladják meg a tudományos alapon meghatározott, maximum megengedhető maradék mennyiségeinek megfelelő limitet.

**Egyidejű Validálás.** Kivételes körülmények között végrehajtott validálás, melyet a jelentős terápiás hatékonyság alapján igazolnak, illetve ahol a validálási protokollt a tételek kereskedelmi célú gyártása során, egyidejűleg hajtják végre.

**Folyamatos folyamat verifikáció.** A folyamatvalidálás olyan alternatív megközelítése, amelyben a gyártási folyamat teljesítménye folyamatosan monitorozva és értékelve van.

**Ellenőrzési Stratégia.** Az aktuális termék- és folyamatismertetből származtatott, tervezett ellenőrzések halmaza, mely biztosítja a megfelelő folyamatteljesítményt és termékminőséget. Az ellenőrzések magukba foglalhatják a hatóanyaggal, termékanyagokkal és

komponensekkel, létesítményi és berendezési működési állapotokkal, gyártásközi ellenőrzésekkel, késztermék specifikációkkal kapcsolatos paramétereket, tulajdonságokat és a monitorozási és ellenőrzési gyakorisággal kapcsolatos módszereket. (ICH Q10)

**Kritikus folyamat paraméter (CPP).** Olyan folyamatparaméter, amelynek változékonysága hatással van egy kritikus minőségi tulajdonságra, és így monitorozni vagy ellenőrizni kell azt. (ICH Q8)

**Kritikus minőségi tulajdonság (CQA).** Olyan fizikai, kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai tulajdonság vagy jellegzetesség, amelynek elfogadott határon, tartományon vagy eloszláson belül kell lennie a kívánatos termékminőség elérése érdekében. (ICH Q8)

**Tervezési kvalifikálás (DQ).** Dokumentált megerősítése annak, hogy a létesítmények, rendszerek és berendezések kialakítása megfelel a felhasználási céljuknak.

**Tervezési tér.** A bemenő változóknak (pl. az anyagok tulajdonságainak és a folyamatok paramétereinek), - melyekről be lett bizonyítva, hogy biztosítják a jó termékminőséget - a többdimenziós kombinációja és kölcsönhatása. A tervezési téren belül végzett munka nem minősül változtatásnak. A tervezési tér elhagyása viszont változtatásnak minősül és általában egy hatósági jóváhagyás utáni változtatási eljárást von maga után. (ICH Q8)

**Telepítési kvalifikálás (IQ).** Dokumentált megerősítése annak, hogy a létesítmények, a rendszerek és a berendezések, ahogyan azok telepítve vagy változtatva lettek, megfelelnek a jóváhagyott kialakításnak és a gyártói ajánlásoknak.

**Ismeretkezelés.** Rendszerszemléletű megközelítés az információ kinyerésére, elemzésére, tárolására és szétosztására. (ICH Q10)

**Életciklus.** A termék, berendezés vagy létesítmény életének összes fázisa, a kezdeti fejlesztéstől vagy a használatától a használat befejezéséig.

**Folyamatban lévő folyamat hitelesítés (vagy folyamatos folyamat hitelesítés).** Dokumentált bizonyíték arról, hogy a folyamat a kereskedelmi célú gyártás során végig ellenőrzés alatt marad.

**Működési kvalifikálás (OQ).** Dokumentált megerősítése annak, hogy a létesítmények, rendszerek és berendezések, ahogyan azok telepítve vagy változtatva lettek, megfelelően működnek a meghatározott működésük tartományában.

**Üzemelési kvalifikálás (PQ).** Dokumentált megerősítése annak, hogy a rendszerek és berendezések hatékonyan és reprodukálhatóan teljesítenek, az elfogadott folyamat módszernek és termékspecifikációnak megfelelően.

**Folyamatvalidálás.** Dokumentált megerősítés arról, hogy a folyamat, a megadott paramétereken belül, képes hatékonyan teljesíteni és reprodukálhatóan előállítani olyan gyógyszert, amely megfelel az előre meghatározott specifikációknak és minőségi tulajdonságoknak.

**Termékmegvalósítás.** Olyan tulajdonságokkal rendelkező termék előállítása, amely megfelel a páciensek, az egészségügyi szakemberek, a hatóságok elvárásainak és a belső vásárlói követelményeknek.

**Prospektív Validálás.** A kereskedelmi célú termékek rutin gyártása előtt elvégzett validálás.

**Tervezett minőség.** Rendszerszemléletű megközelítés, amely az előre meghatározott célokkal kezdődik, és a megalapozott tudományos és minőségügyi kockázatbecslés alapú termék és a folyamatmegértést és folyamatellenőrzést hangsúlyozza.

**Minőségügyi kockázatbecslés.** Rendszerszemléletű eljárás az életciklus során fellépő minőségügyi kockázatok megbecslésére, ellenőrzésére, kommunikálására és felülvizsgálatára. (ICH Q9)

**Szimulált ágensek.** Olyan anyag, amely jól közelíti a validálás alatt álló termék fizikai és, - ahol az praktikus – kémiai tulajdonságait, mint pl. a viszkozitás, részecskeméret, pH stb.

**Ellenőrzési állapot.** Olyan állapot, amelyben az ellenőrzések összessége konzisztensen biztosítja az elfogadható folyamateljesítést és termékminőséget.

**Hagyományos megközelítés.** Olyan termékfejlesztési megközelítés, ahol a folyamatparaméterek bizonyos pontjai és működési tartományai meghatározottak a reprodukálhatóság biztosításának érdekében.

**Legrosszabb eset.** Olyan körülmények vagy körülmények halmaza, amely megábra foglalja azokat a felső és alsó folyamatlimiteket és körülményeket, amelyek a standard műveleti eljárások közben is a legnagyobb eséllyel okozhatnak termék- vagy folyamathibát az ideális állapotokhoz képest. Ezek a körülmények azonban nem okoznak szükségszerűen termék- vagy folyamathibát.

**Felhasználói követelmények Specifikációja (URS).** A tulajdonosi, a felhasználói és a műszaki követelmények halmaza, amely szükséges és elegendő a rendszer tervezett céljának megfelelő megvalósíthatóság kialakításához.