

EudraLex

Az Európai Unió Gyógyszerszabályozási Előírásai

4. Kötet

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

15. Melléklet: Kvalifikálás és validálás

A részletes iránymutatások 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 iránymutatásainak értelmezéséhez, ahogyan az le van fektetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről szóló 2003/94/EK Irányelvben, és az 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 e Melléklet frissítése is szükségessé vált a változások miatt. A 15. Melléklet ezen átdolgozása figyelembe veszi az EudraLex 4. Kötet 1. Részének egyes szakaszainak változtatásait, 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 gyártásához használt létesítmények, berendezések, kiszolgáló rendszerek és folyamatok kvalifikálási és validálási alapelveit írja le, továbbá használható kiegészítő jellegű, opcionális útmutatóként a hatóanyagokkal kapcsolatban is, anélkül, hogy olyan követelményeket mutatna be, amelyek ne lennének benne az EudraLex 4. Kötetének II. részében. A gyártóknak a GMP által előírt kötelessége, hogy kontrollálják a termék- és folyamat-életciklus során az egyes műveleteik kritikus lépéseit kvalifikálással és validálással. Hivatalosan dokumentálni kell a létesítmények, berendezések, kiszolgáló rendszerek és folyamatok minden a termék minőségét befolyásoló változtatását, és értékelni kell a validálási státuszra vagy a kontroll stratégiára való hatását. 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 iránymutatásokban bemutatott releváns koncepciókat és útmutatásokat.

Általános elvek

A gyógyszer életciklusa alatt minőségügyi kockázakezelést kell alkalmazni. A minőségügyi kockázatkezelési rendszer részeként, a kvalifikálás és validálás hatáskörével és kiterjedtségével kapcsolatos döntéseket a létesítmények, berendezések, kiszolgáló rendszerek és folyamatok igazolt és dokumentált kockázatértékelése alapján kell meghozni. A retrospektív validálás már nem elfogadható megközelítés. Felhasználhatóak gyártón kívüli forrásból származó kvalifikálási és/vagy validálási vizsgálati adatok is, feltéve, ha ez a megközelítés igazolva lett, illetve, ha az adatok gyűjtése megfelelő kontroll mellett zajlott.

1. A KVALIFIKÁLÁS ÉS VALIDÁLÁS SZERVEZÉSE ÉS TERVEZÉSE

- 1.1. Minden kvalifikálási és validálási tevékenységet meg kell tervezni a létesítmények, berendezések, kiszolgáló rendszerek, folyamatok és termékek életciklusának figyelembe vételével.
- 1.2. Kvalifikálási és validálási tevékenységeket csak megfelelően képzett és jóváhagyott eljárásokat követő személyzet végezhet.
- 1.3. A kvalifikálást/validálást végző személyzetnek jelentést kell készítenie a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerben meghatározott módon, de nem feltétlenül a minőségirányítási vagy minőségbiztosítási részleg számára. Mindenesetre megfelelő minőségügyi felügyeletet kell biztosítani a teljes validálási életciklus felett.
- 1.4. A telephely kvalifikálási és validálási programjának kulcselemeit egyértelműen definiálni és dokumentálni kell egy validálási alaptervben (*validation master plan, VMP*), vagy ezzel ekvivalens dokumentumban.
- 1.5. A VMP-nek vagy az ezzel egyenértékű dokumentumnak definiálnia kell a kvalifikálási/validálási rendszert és a következőket kell legalább tartalmaznia, vagy hivatkoznia rájuk:
 - i. Kvalifikálási és Validálási politika;

- ii. A szervezeti felépítés, beleértve a kvalifikálási és validálási tevékenységekkel kapcsolatos feladatokat és felelősségeket;
 - iii. A telephelyen lévő létesítmények, berendezések, rendszerek, folyamatok és a kvalifikálási és validálási státuszuk összefoglalása;
 - iv. A kvalifikálással és validálással kapcsolatos változáskövetés (*change control*) és eltéréskezelés;
 - v. Útmutatás az elfogadási kritériumok meghatározásához;
 - vi. Hivatkozás a meglévő dokumentumokra;
 - vii. A kvalifikálási és validálási stratégia, beleértve az újrakvalifikálást is, ahol az alkalmazható.
- 1.6. A nagy és összetett projektek esetén a tervezés fokozott figyelmet kap, a külön validálási tervek pedig növelhetik az átláthatóságot.
- 1.7. A kvalifikálási és validálási tevékenységekre minőségügyi kockázatkezelési megközelítést kell alkalmazni. Minden a projektfázis vagy kereskedelmi célú gyártás során történt változtatásokból származó tapasztalat és megértés fényében a kockázatbecsléseket meg kell ismételni, ahogy az szükséges. Annak a módját, ahogyan a kockázatbecslések elősegítik a kvalifikálási és validálási tevékenységeket, egyértelműen dokumentálni kell.
- 1.8. Megfelelő ellenőrzéseket kell beépíteni a kvalifikálási és validálási munkába, hogy a kapott adatok integritása biztosított legyen.

2. DOKUMENTÁCIÓ, A VMP-T IS BELEÉRTVE

- 2.1 A helyes dokumentációs gyakorlat fontos eleme a termék életciklus alatti tudásmenedzsment kezelésének.
- 2.2 Minden kvalifikálás és validálás során létrehozott dokumentumot megfelelő személyzetnek kell jóváhagynia és engedélyeznie, ahogy az a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerben meghatározásra került.
- 2.3 Az összetett validálási projektek esetén egyértelműen meg kell határozni a dokumentumok közötti kapcsolatokat.
- 2.4 Validálási protokollokat kell készíteni, melyek meghatározzák a kritikus rendszereket, tulajdonságokat és paramétereiket, illetve a hozzájuk tartozó elfogadási kritériumokat.
- 2.5 A kvalifikálási dokumentumokat össze lehet vonni, ott 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 szolgáltatásokat nyújtó harmadik fél szolgáltatja, ott a gyártóhely megfelelő személyzetének kell megerősítenie

azok alkalmasságát és a belső eljárásokkal való összhangját a jóváhagyásuk előtt. A szállítói protokollokat használat előtt ki lehet egészíteni további dokumentációval / tesztprotokollokkal.

- 2.7 A jóváhagyott protokollok minden jelentős, a végrehajtás során történő változtatását – pl. elfogadási kritériumok, működési paraméterek stb. – eltérésként kell dokumentálni és tudományosan igazolni.
- 2.8 Azokat az eredményeket, amelyek nem feleltek meg az előre meghatározott követelményeknek, eltérésként fel kell jegyezni, és a helyi eljárások szerinti teljes kivizsgálásnak kell alávetni. Ezeknek minden validálással kapcsolatos következményét ki kell fejteni a jelentésben.
- 2.9 A validálás összefoglalását és következtetéseit jelentésben kell összefoglalni, a kapott eredmények elfogadási kritériumokkal való összevetésével együtt. Az elfogadási kritériumok ezt követő minden változtatását tudományosan igazolni kell, és végleges ajánlást kell készíteni a validálás kimenetelére vonatkozóan.
- 2.10 A kvalifikálási és validálási folyamat következő fázisba történő lépését hivatalosan engedélyeznie kell a megfelelő felelős személyzetnek, akár a validálási jelentés jóváhagyásának részeként, akár egy külön összefoglaló dokumentumban. Feltételes jóváhagyás adható a kvalifikálás következő szakaszába történő lépéshez, ha bizonyos elfogadási kritériumokat vagy eltéréseket nem kezeltek teljes körűen, de van egy dokumentált értékelés, miszerint nincs jelentős hatás a következő tevékenységre.

3. A BERENDEZÉSEK, LÉTESÍTMÉNYEK, KISZOLGÁLÓ RENDSZEREK ÉS EGYÉB RENDSZEREK KVALIFIKÁLÁSI LÉPÉSEI

- 3.1 A kvalifikálási tevékenységeknek figyelembe kell venniük minden fázist a felhasználói követelmények specifikációjának kezdeti kifejlesztésétől a berendezés, létesítmény, kiszolgáló rendszer vagy egyéb rendszer használatának befejezéséig. A fő fázisok és a fázisok során alkalmazható néhány javasolt kritérium (de ezek az egyes projekt körülményeitől függenek, és különbözhetnek) alább olvasható:

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

- 3.2 A berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek vagy egyéb rendszerek specifikációját meg kell határozni egy URS-ben, és/vagy funkcionális specifikációban. A minőség nélkülözhetetlen elemeit be kell építeni ebben a fázisban és minden GMP kockázatot elfogadható szintre kell csökkenteni. Az URS-nek a validálás életciklusa alatt végig hivatkozási pontnak kell lennie.

Tervezési kvalifikálás (*design qualification, DQ*)

- 3.3 A berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek vagy rendszerek kvalifikálásának következő lépése a DQ, ahol a kialakítás GMP megfelelőségét kell bizonyítani és dokumentálni. A felhasználói követelmények specifikációjának követelményeit a tervezési kvalifikálás során verifikálni kell.

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

- 3.4 A berendezések – főleg, ha új vagy összetett technológiát alkalmaznak – értékelhetőek a kiszállítás előtt, a szállítói telephelyen, ha az alkalmazható.
- 3.5 Ha az alkalmazható, akkor az eladói telephelyen, még a telepítés előtt meg kell erősíteni azt, hogy a berendezés megfelel az URS-nek/funkcionális specifikációnak.
- 3.6 Ahol az megfelelő és indokolt, a dokumentáció felülvizsgálatát és néhány tesztet végre lehet hajtani a FAT vagy másik fázisok során, anélkül, hogy meg kell azokat ismételni a telephelyen az IQ/OQ során, amennyiben bizonyítható, hogy a működést nem befolyásolja a szállítás és a telepítés.
- 3.7 A FAT kiegészíthető a berendezés gyártóhelyen történő bevételezését követő SAT-al.

Telepítési kvalifikálás (*installation qualification, IQ*)

- 3.8 A berendezések, létesítmények, kiszolgáló rendszerek vagy az egyéb rendszerek IQ-ját végre kell hajtani.
- 3.9 Az IQ-nak legalább a következőket kell tartalmaznia:
 - i. Az alkatrészek, eszközök, berendezések, csőhálózatok és szolgáltatások helyes telepítésének verifikálása, a mérnöki tervekkel és specifikációkkal való összevetés által;
 - ii. A helyes telepítés verifikálása, az előre meghatározott kritériumokkal szemben;
 - iii. A beszállító működtetési utasításai, munkautasításai és a karbantartási követelmények összegyűjtése és összevetése;
 - iv. Az eszközök kalibrációi;
 - v. A szerkezeti anyagok verifikálása.

Működési kvalifikálás (*operational qualification, OQ*)

- 3.10 Az OQ általában az IQ-t követi a berendezés komplexitásától függően, de elvégezhető kombinált Telepítési/Működési kvalifikálásként is (IOQ).
- 3.11 OQ-nak legalább a következőket kell tartalmaznia:
 - i. Azokat a vizsgálatokat, amelyeket a folyamatokkal, rendszerekkel, és berendezésekkel kapcsolatos ismeretek szerint állapítottak meg, annak biztosítására, hogy a rendszer a terveknek megfelelően működjön.
 - ii. Az alsó és felső határértékeket megerősítő vizsgálatokat, és/vagy „legrosszabb eset” (*worst case*) állapotokat.

- 3.12 A sikeres OQ teszt befejezését követően véglegesíthetők a szabvány műveleti és tisztítási eljárások, az operátorok oktatásai és a megelőző jellegű karbantartási követelmények.

Üzemelési kvalifikálás (*performance qualification, PQ*)

- 3.13 Az IQ és OQ sikeres végrehajtását normál esetben a PQ-nak kell követnie. Azonban néhány esetben elvégezhető OQ-val vagy Folyamatvalidálással egybekötve is.
- 3.14 A PQ-nak legalább a következőket kell tartalmaznia:
- i. Azokkal gyártási anyagokkal, minősített helyettesítő anyagokkal vagy szimulált termékkel végzett vizsgálatokat – amelyek esetén bizonyítva lett, hogy ekvivalensen viselkednek normál működési körülmények alatt, worst case tétel méret esetén is. A folyamatellenőrzés megerősítéséhez alkalmazott mintavételi gyakoriságot igazolni kell.
 - ii. A vizsgálatoknak le kell fedniük a szóban forgó folyamat működési tartományát, kivéve, ha elérhető a fejlesztési fázisokból olyan dokumentált bizonyíték, amely már megerősítette azt.

4. ÚJRAKVALIFIKÁLÁS

- 4.1 A berendezéseket, létesítményeket, kiszolgáló rendszereket és egyéb rendszereket megfelelő gyakorisággal értékelni kell annak megerősítésére, hogy azok továbbra is kontrollált állapotban vannak.
- 4.2 Ahol szükséges a rekvalifikálás szükséges és azokat meghatározott időközönként el is végzik, az időköznek igazoltnak kell lennie, az értékeléshez használt kritériumoknak pedig meghatározottnak. Továbbá figyelembe kell venni az idők során felhalmozódó kisebb változtatások hatásait is.

5. FOLYAMATVALIDÁLÁS

Általános

- 5.1 Az ebben a szakaszban kiemelt követelmények és elvek minden gyógyszerforma esetén alkalmazandóak. Kiterjednek az új folyamatok kezdeti validálására, a módosított folyamatok módosítást követő validálására, a telephelyi átadásokra és a folyamatkövető verifikálásra. A mellékletben magától értetődőnek van véve a sikeres validáláshoz szükséges robusztus termékfejlesztési folyamat megléte.
- 5.2 Az 5. Szakaszt az aktuális, a Folyamatvalidálásról szóló EMA iránymutatóval együttesen kell alkalmazni.
- 5.22.1 A Folyamatvalidálásról szóló iránymutatás célja útmutatás szolgáltatása, kizárólag a hatósági beadványban benyújtandó információ- és adatbenyújtásokkal kapcsolatban.

Mindenesetre a folyamatvalidálással kapcsolatos GMP követelmények a folyamat teljes életciklusára vonatkoznak.

- 5.22.2 Ez a megközelítés alkalmazható a termék- és folyamatfejlesztés összekapcsolására. Ezáltal biztosított a kereskedelmi célú gyártási folyamat validálása, és a kontrollált állapot fenntartása a rutinszerű kereskedelmi célú gyártás során.
- 5.3 A gyártási folyamatok fejlesztésére lehet alkalmazni hagyományos megközelítésű vagy folyamatos verifikálású megközelítéseket. Azonban a megközelítéstől függetlenül, a termékek a piacra kerülése előtt be kell bizonyítani a folyamatok robusztusságát, és a konzisztens termékminőség biztosítottát. A hagyományos megközelítésű gyártási folyamatoknak keresztül kell menniük egy prospektív validálási programon a termékek bizonylatolása előtt. A retrospektív validálás többé nem elfogadható megközelítés.
- 5.4 Az új termékek folyamatvalidálásának ki kell terjednie minden értékesíteni kívánt hatáserősséget és gyártóhelyet. A zárójel megközelítés (*bracketing approach*) igazolható lehet új termékek esetén is, a fejlesztési fázisból származó széleskörű ismeretere alapozva, amennyiben az össze volt kapcsolva egy megfelelő folyamatos verifikálási programmal.
- 5.5 Az olyan termékek folyamatvalidálásainak esetén, amelyek egyik telephelyről egy másikra, vagy a telephelyen belül transzferálva lettek, a validálási gyártási tételek számát le lehet csökkenteni a zárójel megközelítés alkalmazásával. Mindenesetre, a meglévő termékkel kapcsolatos ismeretnek elérhetőnek kell lennie az előző validálás tartalmával együtt. Különböző hatáserősségek, gyártási tételméretek és kiszerezések/tárolótípusok esetén is alkalmazható a zárójel megközelítés.
- 5.6 A régen engedélyezett 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 aktuális követelményeinek is. Amennyiben az szükséges, be kell nyújtani a forgalomba hozatali engedélyek módosítását.
- 5.7 A folyamatvalidálás során kell megállapítani azt, hogy minden olyan minőségi tulajdonság és folyamatparaméter, mely fontosnak tartott a validált állapotra és elfogadható termékminőségre nézve, teljesül-e a folyamat végrehajtása során. A folyamatparaméterek és minőségi tulajdonságok kritikusságának vagy nem-kritikusságának megállapításának alapját egyértelműen dokumentálni kell, minden kockázatbecslési tevékenység eredményét figyelembe véve.
- 5.8 Normál esetben a validálási folyamat során gyártott tételeknek ugyanolyan méretűnek kell lenniük, mint a kereskedelmi célra gyártottak, továbbá minden ettől eltérő gyártási tételméretet igazolni vagy specifikálni kell az EudraLex 4. Kötetének megfelelő szakaszai szerint.
- 5.9 A folyamatvalidáláshoz használt berendezéseknek, létesítményeknek, kiszolgáló rendszereknek és rendszereknek kvalifikálnak kell lenniük. A vizsgálati módszereket validálni kell a felhasználási céljukra.
- 5.10 Az alkalmazott megközelítéstől függetlenül, minden termék esetén, elérhetőnek kell lenniük a gyártóhely számára a fejlesztési fázisokból vagy egyéb forrásokból származó

folyamatismereteknek, kivéve, ha ennek ellenkezőjét igazolták, és ezeknek kell a validálási tevékenységek alapjául szolgálniuk.

- 5.11 A folyamatvalidálásba bevonható a gyártási, fejlesztési vagy egyéb telephelyi transzferek személyzete. A gyártási tételeket csak képzett személyzet gyárthatja, a GMP-vel összhangban, jóváhagyott dokumentációt használva. Elvárt dolog a gyártási személyzet bevonása a validálási tételek gyártásába, a termék megismerésének elősegítése miatt.
- 5.12 A kritikus alapanyagok és csomagolóanyagok beszállítóit a validálási tételek gyártása előtt minősíteni kell; vagy dokumentálni kell egy kockázatkezelési elvek alkalmazása alapján kiállított igazolást.
- 5.13 Különösen fontos, hogy elérhetőnek kell lennie a folyamat kontrollálási stratégia alapjául szolgáló, tervezési tér (*design space*) igazolását (ha volt alkalmazva), és bármilyen matematikai modell fejlesztését (ha volt alkalmazva) alátámasztó folyamatismeretek.
- 5.14 Ahol a validálási tételeket felszabadítják értékesítésre, ott ezt előre meg kell határozni. A gyártásuk körülményeinek teljesen meg kell felelniük a GMP-nek, a validálási elfogadási kritériumoknak, minden folyamatos verifikálási kritériumnak (ha voltak alkalmazva), és a forgalomba hozatali engedély vagy a klinikai vizsgálati engedély követelményeinek.
- 5.15 A vizsgálati gyógyszerek (*investigational medicinal products, IMP*) folyamatvalidálásához lásd a 13. Mellékletet.

Egyidejű validálás (concurrent validation)

- 5.16 Kivételes esetekben, ahol az előny-kockázat arány rendkívül kedvező a betegre nézve, elfogadható lehet a validálási program végrehajtásának elhagyása a rutinyártás megkezdése előtt, és egyidejű validálás alkalmazható. Azonban, az egyidejű validálás melletti döntést igazolni kell, a láthatóság miatt dokumentálni kell a VMP-ben, és a felhatalmazott személyzetnek 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 eredményeket és következtetéseket hivatalosan dokumentálni kell le, 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 késztermék-tételt gyártanak le rutinkörülmények között a reprodukálhatóság igazolása érdekében.
- 5.19 A legyártandó gyártási tételek számát, és a veendő minták számát minőségügyi kockázatkezelési elvek alapján kell meghatározni úgy, hogy lehetővé váljon a normális variációs tartomány és trendek megállapítása, illetve megfelelő adatot szolgáltatson az értékeléshez. Minden gyártónak meg kell határoznia és igazolnia is kell azt a legyártandó tételszámot, amely szükséges annak bizonyításához, hogy a konzisztens módon történő minőségi termék-előállítás nagyfokon biztosított.

- 5.20 Anélkül, hogy ellentmondanánk az 5.19-es pontnak, általában legalább három egymást követő tétel rutin körülmények között történő legyártása elfogadottnak mondható a folyamatvalidálás végrehajtásához. Ettől eltérő méretű tételek is igazolhatóak, figyelembe véve azt, hogy standard gyártási módszereket alkalmaznak-e és, hogy használnak-e hasonló termékeket vagy folyamatokat a telephelyen. A három gyártási tétellel végzett kezdeti validálást szükséges lehet kiegészíteni a rákövetkező tételek gyártása során kapott eredményekkel a folyamatkövető verifikálás 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 hozzájuk rendelt elfogadási kritériumokat, amelyek a fejlesztés során szerzett adatokon vagy a dokumentált folyamatismereten alapulnak.
- 5.22 A folyamatvalidálási protokolloknak legalább a következőket kell tartalmazniuk:
- 5.22.1 A folyamat rövid leírása és hivatkozás a megfelelő Mester Gyártási Feljegyzésre (*Master Batch Record*);
 - 5.22.2 Feladatok és felelőségek;
 - 5.22.3 A vizsgálandó CQA-k összefoglalása;
 - 5.22.4 A CPP-k és a hozzájuk rendelt határértékek összefoglalása;
 - 5.22.5 Az egyéb (nem-kritikus) tulajdonságok és paraméterek összefoglalása, amelyek vizsgálva vagy monitorozva lesznek a validálás során, és a validálásba történő bevonásuk okai;
 - 5.22.6 A használandó berendezések/létesítmények listája (beleértve a mérő/monitorozó/feljegyzést végző berendezéseket is) a kalibráltsági státuszukkal együtt;
 - 5.22.7 Az analitikai módszerek és módszervalidálások listája, ahogy az megfelelő;
 - 5.22.8 A tervezett gyártásközi ellenőrzések az elfogadási kritériumokkal, és az egyes gyártásközi ellenőrzések beválasztásának oka(i);
 - 5.22.9 A további elvégzendő vizsgálatok az elfogadási kritériumokkal;
 - 5.22.10 A mintavételi terv és indoklása;
 - 5.22.11 Az eredmények feljegyzésének és értékelésének módszerei;
 - 5.22.12 A felszabadítás és tételek bizonylatolásának folyamatai (ha az alkalmazható).

Folyamatos folyamatverifikálás (continuous process verification)

- 5.23 A tervezett minőség (*quality by design, QbD*) megközelítéssel fejlesztett termékeknél, ahol az tudományosan igazolva lett, hogy a kialakított ellenőrzési stratégia magas szinten biztosítja a termék minőségét, ott használható a folyamatos folyamatverifikálás a hagyományos folyamatvalidálás alternatívájaként.
- 5.24 Meg kell határozni a folyamat verifikálására alkalmazandó módszert. Ki kell alakítani egy tudományos alapú kontrollstratégiát a bejövő anyagok elvárt tulajdonságaira, illetve a kritikus minőségi tulajdonságok és a kritikus folyamat paraméterek megfelelő tulajdonságaira nézve, hogy a termék megvalósítás igazolt legyen. Ez magába foglalja a kontrollstratégia rendszeres értékelését is. Folyamatelemzési Technológia (*Process Analytical Technology, PAT*) és többváltozós statisztikai folyamatellenőrzések is használhatóak eszközökként. Minden gyártónak meg kell határozni és igazolnia is kell azt a legyártandó tétel számot, amely szükséges annak bizonyításához, hogy a konzisztens módon történő minőségi termék-előállítás nagyfokon biztosított.
- 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 folyamatverifikálás hibridje is, amennyiben elérhető lényeges mennyiségű termékkel és folyamattal kapcsolatos ismeret és megértés, amelyekre a gyártási tapasztalatokkal és korábbi tételek adataival kapcsolatban tettek szert.
- 5.27 Ez a megközelítés használható minden változtatás utáni validálási tevékenység vagy folyamatkövető verifikálás során, még ha a terméket kezdetben a hagyományos megközelítéssel validálták is.

Folyamatkövető verifikálás (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 biztosítására, hogy a kontrollállapot a termék-életciklus során végig fenntartott, továbbá értékelniük kell a releváns folyamatrendeket.
- 5.30 A folyamatkövető verifikálás mértékét és gyakoriságát rendszeresen felül kell vizsgálni. A termék-életciklus során bármikor lehetségessé válhat a követelmények módosítása, figyelembe véve a folyamatmegértés és folyamatteljesítmény aktuális szintjét.
- 5.31 A folyamatkövető verifikálást jóváhagyott protokollok 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 is lehet használni a következtetések megerősítésére – figyelembe véve az adott folyamat változékonyságát és adottságait – és az ellenőrzési állapot fenntartásának biztosítására.

- 5.32 Folyamatkövető verifikálást 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 VERIFIKÁLÁSA

- 6.1 A késztermékeket, a vizsgálati gyógyszereket, az ömlesztett termékeket és a mintákat a forgalomba hozatali engedélyben, a jóváhagyott címkén, a termékspecifikációban feltüntetett módon vagy a gyártó által igazolt módon kell elszállítani a gyártóhelyről.
- 6.2 Felismert tény, hogy a szállítás verifikálása kihívást jelenthet annak sokszámú faktora miatt, mindazonáltal a szállítási útvonalaknak egyértelműen meghatározottaknak kell lenniük. A szállítás verifikálása 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 megállapítására.
- 6.4 A szállítás közben esetlegesen fellépő körülmények megváltozása miatt folyamatos monitorozást és feljegyzéskészítést kell végrehajtani minden olyan kritikus körülmény esetére, amelyek a termékre befolyással lehetnek, hacsak nem igazolják másképp.

7. A CSOMAGOLÁS VALIDÁLÁSA

- 7.1 A berendezések gyártási paramétereinek megváltoztatása – főleg az elsődleges csomagolás során – komoly hatással lehet a csomagolás integritására és funkciójának helyes ellátására – mint pl. a blisztercsíkok, a tasakok és a steril összetevők esetén –, vagyis az elsődleges és másodlagos csomagoló berendezéseket a késztermékek és ömlesztett termékek csomagolása esetén kvalifikálni kell.
- 7.2 Az elsődleges csomagoló berendezés kvalifikálását a kritikus folyamatparaméterekben – mint pl. a hőmérséklet, a gép sebessége és a zárás során kifejtett 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 gyakoriságának és kiterjedésének reflektálnia kell bármilyen szezonális változtatást, és ha az alkalmazható, akkor az adott kiszolgáló rendszer felhasználásának célját.
- 8.3 A hibakockázatok csökkentése érdekében kockázatbecslést kell végezni ott, ahol a termékkel közvetlen kapcsolat valósul meg – pl. a fűtő, légkezelő és légkondicionáló (HVAC) rendszerek, és közvetett kapcsolat esetén is, mint például ha hőcserélőkön keresztül valósul meg a kapcsolat.

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 vizsgálatokat is végeznek, ott a módszert validálni kell arra nézve, hogy a termék nem befolyásolja a mikroorganizmusok valós mennyiségének meghatározását.
- 9.3 Ahol a tisztaterekre végeznek mikrobiológiai vizsgálatokat, ott a vizsgálati módszert validálni kell arra nézve, hogy a fertőtlenítőszer nem befolyásolja mikroorganizmusok valós mennyiségének meghatározását.

10. TISZTÍTÁS VALIDÁLÁS

- 10.1 Tisztítás validálást kell végezni a termékkel kapcsolatba kerülő összes berendezésen elvégzendő minden tisztítási eljárásra, a hatékonyságuk igazolására. Lehet alkalmazni szimuláló ágenseket megfelelő tudományos igazolás mellett. Több hasonló típusú berendezés összecsoportosítása esetén, a tisztítás validálásra kiválasztott berendezés kiválasztási okának igazolása elvárt.
- 10.2 A tisztaság vizuális ellenőrzése fontos része a tisztítás validálás elfogadási kritériumainak. Általában azonban ennek a kritériumnak az egyedüli használata nem elfogadott. Az elfogadható maradékanyag-eredmények eléréséig tartó újratisztítás és újvizsgálás szintén nem elfogadható megközelítés.
- 10.3 Felismert tény, hogy a tisztítás validálási program befejezése hosszabb időt is igénybe vehet, illetve néhány termék – pl. vizsgálati gyógyszerek – esetén szükséges lehet minden egyes tétel után a verifikálással történő validálás. Elegendő, a verifikálásból származó mennyiségű adatnak kell alátámasztania a berendezés tisztaságának és későbbi műveletekre való használatának 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 részletezettsége, pl. az öblítés ideje stb. Amennyiben a változókat megállapították, a worst case állapotokat kell a tisztítás validálás vizsgálatok alapjául venni.
- 10.6 A termék-maradékanyagok határértékeit a toxikológiai értékelés alapján kell megállapítani. A meghatározott határértékeket egy kockázatbecslésben kell dokumentálni, mely tartalmaz minden alátámasztó hivatkozást. A határértékeket minden használt tisztítási ágensre meg kell állapítani. Az elfogadási kritériumok megállapításakor figyelembe kell venni a gyártási berendezési láncolathoz tartozó többféle berendezési eszközön való lehetséges kumulatív hatást 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 organ carbon*) és vezetőképesség.
- 10.7 A tisztítás validálási eljárások fejlesztései során figyelembe kell venni a mikrobiális- és endotoxin-szennyezést is.
- 10.8 A gyártás és tisztítás között, illetve a tisztítás és használatba vétel között eltelt időt figyelembe kell venni a szennyezett és tiszta állapotban történő tárolási idők megállapításakor.
- 10.9 Ahol kampányszerű gyártás folyik, ott a kampány végén figyelembe kell venni a tisztítás nehézségét és a kampány maximális hosszúságát (időben és/vagy gyártási tételek számában) kell a tisztítás validálási műveletek alapjául venni.
- 10.10 Ahol a „legrosszabb eset termék” megközelítést (*worst case product approach*) használják tisztítási validálási modellként, ott a legrosszabb esetnek számító termék kiválasztását tudományos alapon kell igazolni és a új termékek befolyásának mértékét a telephelyre meg kell becsülni. A legrosszabb eset kritériumainak megállapítása magába foglalhatja az oldhatóságot, tisztíthatóságot, toxicitást és potenciát.
- 10.11 A tisztítás validálási protokolloknak specifikálniuk kell a mintavételi pontokat vagy hivatkozniuk kell a azokra, továbbá szintén specifikálniuk kell vagy hivatkozniuk ezen pontok kiválasztásának indoklására, és definiálniuk kell az elfogadási kritériumokat.
- 10.12 A mintavételezést törléssel és/vagy öblítéssel kell végezni, illetve a gyártási berendezés természetének megfelelően. A mintavételezéskor használt anyagoknak nem szabad befolyásolniuk az eredményeket. Bizonyítani kell, hogy a visszanyerés a berendezésben megmintázott minden, a termékkel kapcsolatba lépő anyag esetén lehetséges, minden mintavételezési módszer esetén.
- 10.13 A tisztítási eljárást a kockázatbecslés útján megállapított, megfelelő számban kell elvégezni, és meg kell felelnie az elfogadási kritériumoknak, a tisztítási eljárás validálásának bizonyítására.
- 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 hatékonyságának igazolt időközönkénti megerősítése.

11. VÁLTOZÁSKÖVETÉS

- 11.1 A változáskövetés a tudásmenedzsment fontos része, és a gyógyszerészeti minőségügyi rendszeren belül kell kezelni.
- 11.2 Írott eljárásokban kell leírni az alapanyag, termékösszetevő, folyamat, berendezés, helyiség, termékskála, gyártási vagy vizsgálati módszer, tételméret, design space, vagy bármilyen az életciklusba tartozó faktor megváltoztatását, mely befolyásolhatja a termék minőségét vagy reprodukálhatóságát.
- 11.3 Ahol design space-t használnak, ott a megváltoztatott design space-t össze kell hasonlítani a forgalomba hozatali engedélyben szereplő design space-el, illetve meg kell becsülni az esetleges hatósági intézkedések szükségességét.
- 11.4 Kockázatkezelést kell alkalmazni a tervezett változtatások a termékminőségre, a gyógyszerészeti minőségügyi rendszerekre, a dokumentációra, a validálásra, a hatósági státuszra, a kalibrációra, a karbantartásra, és bármilyen egyéb rendszerre gyakorolt lehetséges hatásának meghatározásához, a szándékolatlan negatív következmények elkerülése érdekében, illetve bármilyen szükséges folyamatvalidálás, verifikálás vagy újrakvalifikálás megtervezése miatt.
- 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 bizonyítására, hogy a változtatás hatását fel lett mérve a végső jóváhagyás előtt.
- 11.7 A változtatás kivitelezését követően – ahol az alkalmazható – a változtatás hatékonyságát ki kell értékelni, a sikerességének igazolására.

12. SZÓJEGYZÉK

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

Zárójel megközelítés (*Bracketing approach*). Tudományos és kockázati alapú validálási megközelítés, mely során csak valamilyen előre meghatározott és igazolt tervezési faktorról rendelkező (pl. hatáserősség, tételméret, és/vagy kiszérelés), 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 csak akkor használható, ha a hatáserősségek azonosak vagy az összetételük nagyon hasonlít, pl. hasonló bázisú granulátum, eltérő összenyomási súllyal készült tablettasorozatánál, vagy olyan kapszuláknál, amelyeknél ugyanazon alapvető összetételét töltötték különböző méretű kapszulahéjakba. 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 validálási státuszára. A cél annak a meghatározása, hogy szükséges-e intézkedést hozni vagy dokumentálni a rendszer validált állapotának fenntartásának a biztosítására.

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 határértéket.

Tisztítás verifikálás. 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 határértéket.

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

Kontroll 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, 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 felhasználásuk céljának.

Tervezési tér (Design space). 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.

Tudásmenedzsment. 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.

Folyamatkövető verifikálás. Dokumentált bizonyíték arról, hogy a folyamat a kereskedelmi célú gyártás során végig kontroll alatt marad.

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

Üzemelési kvalifikálás (PQ). Dokumentált megerősítése annak, hogy a rendszerek és berendezések hatékonyan és reprodukálhatóan teljesítenek, az elfogadott gyártási módszerek és termékspecifikációknak 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 betegek, az egészségügyi szakemberek, a hatósági elvárásoknak és a belső vásárlói követelményeknek. (ICH Q10)

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

Tervezett minőség (Quality by Design). Rendszerszemléletű megközelítés, amely az előre meghatározott célokból indul ki, és a megalapozott tudományos és minőségügyi kockázatkezelés alapú termék- és a folyamatmegértést és folyamatellenőrzést hangsúlyozza.

Minőségügyi kockázatkezelés. 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.

Kontrollállapot. Olyan állapot, amelyben az ellenőrzések összessége konzisztensen biztosítja az elfogadható folyamatteljesítményt és termékminőséget.

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

Legrosszabb eset (Worst Case). Olyan körülmények vagy körülmények halmaza, amely magába foglalja azokat a felső és alsó folyamat-határértékeket és körülményeket, amelyek a szabvány műveleti eljárások végrehajtása 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 olyan halmaza, amely szükséges és elégséges egy megvalósítható dizájn kialakításához, mely megfelel rendszer tervezett céljának.