

KVALIFIKÁCIA A VALIDÁCIA**Aktuálna verzia**

OBSAH:

	Str.
1. Kvalifikácia a validácia - zásady.....	2
2. Plánovanie validácie	2
3. Dokumentácia	2
4. Kvalifikácia	3
5. Validácia procesov	4
6. Validácia čistenia	6
7. Kontrola zmien	6
8. Revalidácia	6
10. Definície pojmov.....	7

Poznámka:

Tento dokument vychádza z odporúčaní PIC/S.

KVALIFIKÁCIA A VALIDÁCIA - ZÁSADY

1. Tento doplnok popisuje princípy kvalifikácie a validácie, ktoré platia pre výrobu liekov. Správna výrobná prax (SVP) požaduje, aby výrobca určil, aký rozsah validácií je potrebný na preukázanie kontroly kritických hľadísk jeho jednotlivých činností. Významné zmeny v priestoroch, zariadeniach a procesoch, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu výrobku, majú sa validovať. Na určenie oblasti a rozsahu validácií sa má používať prístup vychádzajúci z hodnotenia rizík.

PLÁNOVANIE VALIDÁCIE

2. Všetky validačné činnosti sa majú plánovať. Kľúčové prvky validačného programu sa majú jasne stanoviť a dokumentovať v riadiacom pláne validácie (Validation Master Plan - VMP) alebo v rovnocenných dokumentoch.
3. VMP má predstavovať súhrnný dokument, ktorý bude stručný a jasný.
4. VMP má obsahovať aspoň nasledujúce údaje:
 - (a) validačná koncepcia,
 - (b) organizačná štruktúra validačných činností,
 - (c) prehľad priestorov, systémov, zariadenia a procesov, ktoré sa majú validovať,
 - (d) formát dokumentácie: formát, ktorý sa bude používať pre protokoly a správy,
 - (e) plánovanie a harmonogramy,
 - (f) kontrola zmien,
 - (g) odkazy na existujúce dokumenty.
5. V prípade veľkých projektov môže vzniknúť potreba vytvoriť samostatné riadiace plány validácie.

DOKUMENTÁCIA

6. Má sa vopred vypracovať písomný protokol, ktorý bude určovať, ako sa bude robiť kvalifikácia a validácia. Protokol sa má revidovať a schvaľovať. Protokol má určovať kritické kroky a akceptačné kritériá.
7. Má sa vypracovať správa s odkazmi (citáciami) na protokol kvalifikácie a/alebo validácie. Správa má sumarizovať získané výsledky, komentovať všetky zistené odchýlky a vyvodzovať nevyhnutné závery, vrátane odporúčaní zmien nutných na nápravu nedostatkov. Všetky zmeny plánu, definovaného protokolom, sa majú dokumentovať s príslušným odôvodnením.
8. Po dokončení uspokojivej kvalifikácie má sa začať ďalší krok v kvalifikácii a validácii na podklade písomného (formálneho) a autorizovaného prepustenia.

KVALIFIKÁCIA

Kvalifikácia návrhu

9. Prvým krokom validácie nových priestorov, systémov či zariadení môže byť kvalifikácia návrhu (projektu) (design qualification, DQ).
10. Malo by sa preukázať a dokumentovať, že návrh projektu vyhovuje SVP.

Inštalačná kvalifikácia

11. Inštalačná kvalifikácia (Installation qualification, IQ) sa má robiť pri nových alebo upravených priestoroch, systémoch a zariadeniach.
12. IQ má zahŕňať minimálne nasledujúce činnosti:
 - (a) inštalácia zariadení, potrubí, médií a meracích zariadení, ktorá sa má skontrolovať podľa aktuálnych technických výkresov a špecifikácií,

- (b) zhromažďovanie a posudzovanie prevádzkových, pracovných postupov od dodávateľa a požiadaviek na údržbu ,
- (c) požiadavky na kalibráciu,
- (d) overenie konštrukčných materiálov.

Operačná kvalifikácia

13. Operačná kvalifikácia (operational qualification, OQ) má nasledovať po inštalačnej kvalifikácii.
14. OQ má zahŕňať, ale nie sa obmedzovať na nasledujúce činnosti:
 - (a) vykonanie testov (skúšok), ktoré boli vyvinuté na základe znalosti procesov, systémov a zariadení,
 - (b) vykonanie testov zahŕňajúcich zisťovanie podmienok alebo súboru podmienok obsahujúcich horné a dolné operačné limity, niekedy označované ako podmienky „najhoršieho prípadu“ („worst case” conditions).
15. Dokončenie úspešnej operačnej kvalifikácie má umožniť dokončenie kalibrácie, a tiež dokončenie prevádzkových postupov, postupov čistenia, požiadaviek na preventívnu údržbu a školenie prevádzkových pracovníkov a to má umožniť formálne „prepustenie“ priestorov, systémov a zariadení.

Procesná kvalifikácia

16. Procesná kvalifikácia (Performance qualification, PQ) má nasledovať po úspešnom dokončení inštalačnej kvalifikácie a operačnej kvalifikácie.
17. PQ má zahŕňať, nie sa však obmedzovať na nasledujúce:
 - (a) skúšky pri použití výrobných materiálov, zodpovedajúcich náhrad či simulovaných produktov, ktoré boli vyvinuté na základe znalostí procesov a priestorov, systémov či zariadení,

(b) skúšky za účelom zistenia podmienky alebo súboru podmienok obsahujúcich horné a dolné prevádzkové limity.

18. Hoci sa PQ popisuje ako samostatná činnosť, môže byť v niektorých prípadoch vhodné uskutočniť ju v kombinácii s OQ.

Kvalifikácia zavedených (už používaných) priestorov, systémov a zariadení

19. K dispozícii majú byť doklady potvrdzujúce a overujúce prevádzkové parametre a limity kritických premenných prevádzkových zariadení. Ďalej sa majú dokumentovať kalibrácia, čistenie, preventívna údržba, prevádzkové postupy a školenie pracovníkov a záznamy o týchto činnostiach.

VALIDÁCIA PROCESOV (PROCESNÁ VALIDÁCIA)

Všeobecne

20. Požiadavky a princípy popísané v tejto kapitole sa vzťahujú na výrobu liekových foriem. Obsahujú úvodnú validáciu nových postupov, následnú validáciu zmenených postupov a revalidáciu.

21. Validácia procesov sa má bežne dokončiť pred distribúciou a predajom lieku (prospektívna validácia). Vo výnimočných prípadoch, ktoré to neumožňujú, môže byť nevyhnutné validovať procesy počas rutinnej výroby (súbežná validácia - concurrent validation). Procesy, ktoré sa už používajú počas určitej doby, majú sa taktiež validovať (retrospektívna validácia).

22. Priestory, systémy a zariadenia, ktoré sa budú pre proces používať majú byť kvalifikované a majú sa tiež validovať aj príslušné analytické skúšobné metódy. Pracovníci, ktorí sa zúčastňujú na validačných prácach, sa majú najskôr primerane preškoliť.

23. Priestory, systémy, zariadenia a procesy sa majú periodicky vyhodnocovať, aby sa overilo, že stále pracujú validovaným spôsobom.

Prospektívna validácia

24. Prospektívna validácia má zahŕňať, ale neobmedzovať sa na nasledujúce:

- (a) stručný popis procesu,
- (b) prehľad kritických krokov procesu, ktoré treba preveriť,
- (c) zoznam zariadení/priestorov, ktoré sa majú používať (vrátane meracieho /monitorovacieho /záznamového zariadenia), spoločne so stavom ich kalibrácie,
- (d) špecifikácia na prepustenie hotového výrobku,
- (e) zoznam príslušných analytických metód,
- (f) navrhované priebežné výrobné kontroly a ich kritériá prijateľnosti,
- (g) ďalšie kontroly, ktoré sa majú uskutočniť, príslušné kritériá prijateľnosti a analytické validácie,
- (h) plán odberu vzoriek,
- (i) metódy zaznamenávania a hodnotenia výsledkov,
- (j) funkcie a zodpovednosti,
- (k) návrh harmonogramu.

25. Pomocou tohto definovaného procesu (vrátane špecifikovaných zložiek a obalových materiálov) majú sa za rutinných podmienok vyrobiť série šarží hotového výrobku. Teoreticky má počet uskutočnených priebehov procesu a pozorovania stačiť na to, aby sa mohol stanoviť bežný rozsah premenných a trendov a zabezpečiť dostatočné údaje na vyhodnotenie. Všeobecne prijateľnú validáciu procesov tvoria tri po sebe idúce šarže/procesy, pri ktorých sa neprekročili konečné schválené parametre.

26. Šarže vyrábané pre účely validácie procesu majú byť rovnako veľké, ako šarže vyrábané pre priemyselné účely.

27. Ak sa uvažuje o predaji či dodávkach validačných šarží, potom by podmienky, za ktorých sa vyrábajú, mali plne zodpovedať požiadavkám registrácie a správnej výrobnéj praxe, vrátane uspokojivého výsledku validácií.

Súbežná validácia (concurrent validation)

28. Vo výnimočných prípadoch možno pripustiť, že validačný plán sa neukončí pred začatím rutinnej výroby.
29. Rozhodnutie robiť súbežnú validáciu musí byť oprávnené, dokumentované a schválené oprávnenými pracovníkmi.
30. Požiadavky na dokumentáciu konkurentnej validácie sú rovnaké, ako tie, ktoré platia pre prospektívnu validáciu.

Retrospektívna validácia

31. Retrospektívna validácia je prijateľná len u dobre definovaných procesov a je nevhodná v prípadoch, kde došlo v poslednom období ku zmenám v zložení výrobku, v prevádzkových postupoch alebo zariadeniach.
32. Validácia takýchto procesov má vychádzať z historických údajov. Príslušné kroky vyžadujú prípravu osobitného protokolu a výkazy výsledkov kontrolovaných údajov, ktoré vedú k záverom a odporúčaniam.
33. Zdroje údajov pre túto validáciu majú zahŕňať (ale nie sa obmedzovať) záznamy o spracovaní šarží a balenia, záznamy výsledkov priebežných výrobných kontrol, denníky údržby zariadení, záznamy o zmenách pracovníkov, štúdie spôsobilosti procesu (process capability studies), údaje o hotovom výrobku, vrátane trendových hodnotení a výsledkov stabilitných štúdií.
34. Šarže vybrané pre retrospektívnu validáciu majú byť reprezentatívnou vzorkou všetkých šarží vyrobených v kontrolovanom období, a to vrátane tých šarží, ktoré nevyhoveli špecifikáciám, a počtom majú byť dostatočné na preukázanie zhody procesu. Dodatočné skúšanie uchovávaných vzoriek môže byť dôležité na získanie potrebného množstva či typov údajov pre retrospektívnu validáciu procesu.

35. Pri retrospektívnej validácii by sa mali spravidla skúmať údaje o 10 až 30 po sebe idúcich šarži, aby sa posúdila zhoda procesu, ale v odôvodnených prípadoch možno skúmať i menší počet šarží.

VALIDÁCIA ČISTENIA

36. Validácia čistenia sa má robiť za účelom overenia účinnosti postupu čistenia. Odôvodnenie pre výber limitov rezíduí produktu, čistiacich pomôcok a mikrobiálnej kontaminácie má logicky vychádzať z materiálov použitých v procese. Limity majú byť dosažiteľné a overiteľné.
37. Majú sa používať validované analytické metódy s príslušnou citlivosťou na zachytenie rezíduí či kontaminujúcich látok. Detekčné limity jednotlivých analytických metód majú byť dostatočne citlivé, aby umožnili stanovenie určenej prípustnej hladiny rezídua či kontaminujúcej látky.
38. Bežne treba validovať len čistiace postupy, ktoré sa vzťahujú k povrchom zariadení, ktoré prichádzajú do kontaktu s výrobkom. Majú sa však zvažovať aj nekontaktné časti. Intervaly medzi použitím a čistením a tiež medzi čistením a opätovným použitím majú sa validovať. Majú sa stanoviť intervaly a spôsoby čistenia.
39. Pre čistiace postupy u podobných produktov a procesov sa považuje za prijateľné zvoliť reprezentatívnu skupinu podobných výrobkov a procesov. Možno urobiť jednu validačnú štúdiu s využitím metodiky podmienok „najhoršieho prípadu“ a zohľadňujúcej kritické body.
40. Na preukázanie validácie má zvyčajne trikrát prebehnúť postup čistenia a má sa preukázať jeho úspešnosť.
41. „Skúšanie pokiaľ nie je vyčistené“ („Test until clean“) sa nepovažuje za vhodnú alternatívu validácie čistenia.
42. Produkty simulujúce fyzikálno-chemické vlastnosti látok, ktoré sa majú odstrániť, možno výnimočne použiť namiesto samotných látok, ak ide o látky toxické či nebezpečné.

KONTROLA ZMIEN

43. Majú sa zaviesť písomné postupy popisujúce kroky, ktoré treba podniknúť, ak je navrhnutá zmena suroviny, zložky výrobku, výrobného zariadenia, výrobného prostredia (či miesta), výrobného postupu či skúšobného postupu alebo iná zmena, ktorá môže ovplyvniť kvalitu výrobku či reprodukovateľnosť procesu. Postupy kontroly zmien majú zabezpečiť vytvorenie dostatočného množstva podporných údajov, aby sa mohlo preukázať, že výsledkom zmeneného procesu bude výrobok požadovanej kvality, ktorý zodpovedá schváleným špecifikáciám.
44. Všetky zmeny, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu výrobku či reprodukovateľnosť procesu, sa majú formálne vyžiadať, dokumentovať a schváliť. Pravdepodobný dopad zmeny priestorov, systémov či zariadení na výrobok sa má vyhodnotiť, vrátane analýzy rizík. Má sa stanoviť potreba a rozsah opätovnej kvalifikácie a revalidácie.

REVALIDÁCIA

45. Priestory, systémy a zariadenia, vrátane čistenia, majú sa pravidelne vyhodnocovať, aby sa potvrdilo, že zostávajú vo validovanom stave. Ak sa neuskutočnili žiadne významné zmeny oproti validovanému stavu, postačuje pre účely validácie preveriť, že priestory, systémy, zariadenia a procesy spĺňajú predpísané požiadavky.

POUŽITÉ POJMY

Definícia a termíny pre kvalifikáciu a validáciu, ktoré nie sú uvedené v definíciách pojmov v Pokynoch pre správnu výrobnú prax, ale ktoré sa používajú v tomto Doplnku, sú uvedené nižšie.

Kontrola zmien (Change Control)

Systém, podľa ktorého kvalifikovaní predstavitelia príslušných odborov posudzujú navrhované alebo uskutočnené zmeny, ktoré by mohli mať vplyv na validovaný stav priestorov, systémov, zariadení alebo procesov. Cieľom je stanoviť potrebu opatrení, ktoré by zabezpečili a dokumentovali, že systém sa udržiava vo validovanom stave.

Validácia čistenia (Cleaning Validation)

Validácia čistenia je dokumentované preukázanie toho, že schválený postup čistenia zabezpečí zariadenie vhodné na spracovanie liekov.

Súbežná validácia (Concurrent Validation)

Validácia uskutočňovaná počas rutinej výroby produktov určených na predaj.

Kvalifikácia návrhu (Design qualification, DQ)

Dokumentované overenie toho, že návrh priestorov, systémov a zariadení je vhodný pre predpokladaný účel.

Inštalačná kvalifikácia (Installation Qualification, IQ)

Dokumentované overenie toho, že priestory, systémy a zariadenia v podobe, v akej sú inštalované či modifikované, zodpovedajú schválenému návrhu a odporúčaniam výrobcu.

Operačná kvalifikácia (Operational Qualification, OQ)

Dokumentované overenie toho, že priestory, systémy a zariadenia v podobe, v akej sú inštalované či modifikované, pracujú podľa plánu, a to v celom predpokladanom operačnom rozsahu.

Kvalifikácia prevádzky (Performance Qualification, PQ)

Dokumentované overenie toho, že priestory, systémy a zariadenia v podobe, v akej sú prepojené, môžu účinne a reprodukovateľne pracovať podľa schváleného výrobného postupu a špecifikácie výrobku.

Validácia procesov (Process Validation)

Dokumentované preukázanie toho, že proces uskutočňovaný v rámci stanovených parametrov môže účinne a reprodukovateľne vyrábať liek, ktorý spĺňa vopred stanovenú špecifikáciu a znaky kvality.

Prospektívna validácia (Prospective Validation)

Validácia uskutočňovaná pred rutinnou výrobou výrobkov, ktoré sú určené na predaj.

Retrospektívna validácia (Retrospective Validation)

Validácia procesu pri výrobku, ktorý sa ponúka na trhu, založená na zhromaždených údajoch o výrobe, skúšaní a kontrole šarží.

Revalidácia (Re-Validation)

Opakovaný proces validácie s cieľom ubezpečiť sa, že zmeny v procese/zariadeniach zavedené v súlade s postupmi kontroly zmien nebudú mať nepriaznivý dopad na charakteristiku procesu a kvalitu výrobku.

Analýza rizík (Risk analysis)

Metóda posúdenia a charakteristiku kritických parametrov pre fungovanie zariadenia alebo procesu.

Simulovaný výrobok (Simulated Product)

Materiál, ktorý blízko napodobňuje fyzikálne, a kde je to možné, i chemické vlastnosti (napr. viskozitu, veľkosť častíc, pH a pod.) validovaného výrobku. V mnohých prípadoch spĺňa túto charakteristiku šarža placebo.

Systém (System)

Skupina zariadení so spoločným účelom.

Najhorší prípad (Worst Case)

Podmienka alebo súbor podmienok, ktoré obsahujú horné a dolné prevádzkové limity a okolnosti v rámci štandardných operačných postupov, kde je najvyššia pravdepodobnosť výskytu chyby produktu alebo zlyhania procesu v porovnaní s ideálnymi podmienkami. Tieto podmienky nemusia nutne vyvolať chybu produktu či procesu.