

Készítette: Keller Nóra, Bedő Soma

VALIDÁLÁS ÉS GMP

2016.05.17.

ALAPFOGALMAK

- ✘ Minőségirányítás: A minőségirányítás alatt egy vállalat felső vezetése által **szervezett minőségirányítási rendszer** kialakítását értük, mely megfelelő **erőforrásokkal támogatott, dokumentált, felülvizsgált**, célja a **vevők elégedettségének elérése** az elvárt minőségű rendszerek, folyamatok, termékek és szolgáltatás biztosítása révén.
- ✘ Minőségbiztosítás: Minőségirányítás részterülete, melynek fő célja a **bizalomkeltés** az iránt, hogy az elvárt minőségi paraméterek teljesülnek. Ennek eszköze a **GMP** (Good Manufacturing Practice-Jó Gyártási Gyakorlat)

-
- ✘ GMP: gyógyszer-, és élelmiszeriparban alkalmazzák leginkább. Olyan módszerek gyűjteménye, melyek a **termékbiztonságot** és az **egyenletes termékminőséget** hivatottak szolgálni.

Részterületei:

Hatékony gyártási műveletek

Hatékony ellenőrzési műveletek

- ✘ **Ellenőrzés**: Dokumentálás, Auditálás, Vezetői felülvizsgálat, Validálás
- ✘ Validálás: Olyan **dokumentált vizsgálat**, ami azokat a létesítményeket, rendszereket, berendezéseket, és a folyamatokat értékeli, amik a **termék minőségére** hatással lehetnek.

VALIDÁLÁS TÖRTÉNETE

- ✘ GMP → Jól dokumentált, szabályozott folyamatok → Adatok frissen tartás → Validálás
- ✘ 1970-es években az FDA (Élelmiszer és Gyógyszer Engedélyezési Hivatal) kezdeményezésére a gyógyszergyártók bevezetik a validálást a **steril termékek** előállítására, ami bekerül az aktuális GMP-jükbe (Ez kezdetben csak dokumentációt jelent)
- ✘ **Definíció (FDA, 1984): „a validálás egy olyan dokumentált program, ami nagyfokú biztonságot nyújt azáltal, hogy egy specifikus folyamat előre meghatározott specifikációknak és minőségügyi jellemzőknek felel meg.”** (Célt definiálja, de az odavezető utat nem)
- ✘ Validálás kiterjesztése **nem steril terméket** eredményező folyamatok kontroláltságának vizsgálatára is (Ez már kvalifikálásról-minősítéséről szól)

VALIDÁLÁS ELŐNYÖK, HÁTRÁNYOK

× Előny:

- + Rendszerezi a dokumentációkat és értékeléseket
- + Ösztönzően hat az integrációra
- + Fokozódó bizalom a cég iránt

× Hátrány:

- + Megfélemlítő, misztikus aura a nem hozzáértők vagy nem beavatottak számára

IS-IS: Plusz ráfordítás, de megéri, ha nem csak a validálásra motivál, hanem a „tegyünk jól dolgokat elsőre” életszemléletet is átadja

HOL ÉS HOGYAN ALKALMAZZÁK A VALIDÁLÁST?

Eredet:

- ✘ 1970-es évek, számítógépek a gyógyszeriparban (termelés valós idejű ellenőrzése, folyamatok ellenőrzése, DE fejlesztések csak megrendelésre történtek)
 - ✘ 1980-as évek adatbázisok, standard szoftvercsomagok
 - ✘ DE: projekt késések, költségúllépések
- Életciklus-szemlélet: „bölcsőtől a sírig” elv

Validálás az alábbi folyamatokban jelenik meg:

1. Definiálás és tervezés
2. Tesztelés
3. Működtetés és fenntartás

1. TERVEZÉS

- ✘ **Probléma definiálása**, több lehetséges megoldás felvetése, egy megoldás kiválasztása (egyszerű vagy komplex probléma)
- ✘ Komplex probléma=komplex megoldás (folyamatszabályozási módszertan, berendezések elhelyezése, dokumentáció mélysége, támogató rendszerek megléte, mintavételi pontok helye)
- ✘ A tervezés előre haladtával az **alapgondolatok sematikus ábrákban jelennek meg** (Folyamatábrák, csővezeték-, és műszerezettségi diagramok)
- ✘ Fontos a mérnökség és a validáló csoport folytonos együttműködése az egész folyamat során
- ✘ Folyamat végén **validálási dokumentum**

2. TESZTELÉS

- ✘ **Cél:** megállapítani, hogy a terv mennyire illeszkedik az adott rendszerhez
- ✘ **Tervdokumentum alapján** végzett vizsgálat, melynek végén **riport** készül
- ✘ Önmagában nem, csak a **tervezéssel együtt** ad biztosítékot arra, hogy a rendszer használatba hozható
- ✘ **Részei:** KVALIFIKÁLÁS (Minősítés) → Részrendszer, személy, berendezés
 - + Bevezetési kvalifikálás
 - + Működési kvalifikálás
 - + Üzemelési kvalifikálás

2.1 BEVEZETÉSI KVALIFIKÁLÁS/INSTALLATION QUALIFICATION

- ✘ „Dokumentáltan igazolják azt, hogy a új vagy módosított berendezések és rendszerek megfelelnek a jóváhagyott **műszaki követelményeknek a gyártói ajánlásoknak és a felhasználói követelményeknek**
- ✘ A rendszer leírása részletesebb, mint az alaptervben
- ✘ Szerepel benne:
 - + Berendezések (Gyártók, modell szám, kapacitás)
 - + Anyagok
 - + Folyamatok (amiről protokoll készül)

2.2. MŰKÖDÉSI KVALIFIKÁLÁS / OPERATIONAL QUALIFICATION

- ✘ „Dokumentált igazolása annak, hogy a új vagy módosított rendszer illetve berendezés a előírt **működési tartományon belül működik**”
- ✘ Cél: **Határok, paraméterek beállítása** a későbbi hibák, nem megfelelések elkerülése miatt
- ✘ Meg kell határozni azt a **maximális terhelést**, ami még a felhasználói igényeket kielégíti

2.3 ÜZEMELTETÉSI KVALIFIKÁLÁS/PERFORMANCE QUALIFICATION

- ✘ „Dokumentált igazolása annak, hogy a meghatározott paraméterek szerint beállított folyamat hatékonyan és ismételhetően működik annak érdekében ,hogy az előállított termék megfeleljen az előre meghatározott minőségügyi követelményeknek”
- ✘ **Gyártási lépéseket** minősítik a gyártásban szereplő anyagokkal vagy azoknak a szimulálásával

3. MŰKÖDTETÉS ÉS FENNTARTÁS

- ✘ Validálása sikeres terv és teszt alapján sem elhanyagolandó
- ✘ Rendszer folyamatos monitorozása, érvényesítése, dokumentáció frissen tartása
- ✘ Hogyan? :Standard működési eljárások (SOP), adatok periodikus vizsgálata, trendek követése
- ✘ Eszköze: Változás követés (Change Control)
- ✘ Változások dokumentálása és kommunikálása az érintettek felé

VALIDÁLÁS MENETE 1.

✘ Módszerek:

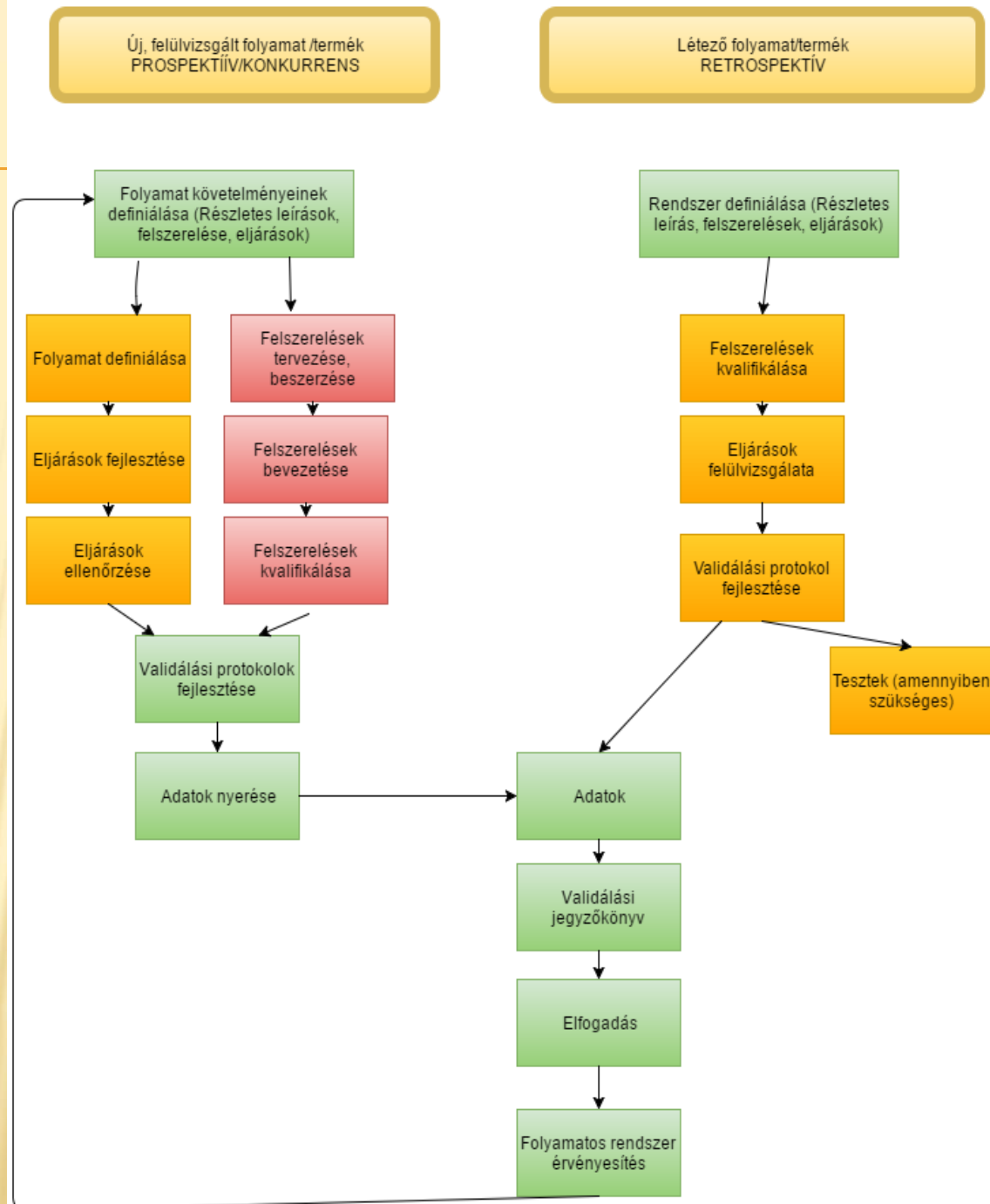
+ Prospektív (ÚJ)

+ Konkurens

(Be nem fejezett,
egyidejű)

+ Retrospektív

(Létező)



VALIDÁLÁS MENETE 2.

- ✘ 1. Alapterv (Master Plan) meghatározása
- ✘ 2. Protokollok kidolgozása
- ✘ 3. Adatok gyűjtése (Kvalifikálás-kalibrált műszerek, validálás-jó módszerek)
- ✘ 4. Adatok kiértékelése
- ✘ 5. Döntés (elfogadás, elutasítás, újabb protokoll)
- ✘ 6. Dokumentáció elkészítése
 - ✘ Használati vagy műveleti utasítás (kvalifikálás)
 - ✘ Végleges gyártási előirat (validálás)

VALIDÁLÁSI ALAPTERV

Validálás keretét adja, benne foglaltatik:

- ✘ Validálás célja, tárgya
- ✘ Validálás lépései, protokollok
- ✘ Team szerkezete, felelősségi körök(protokoll készítés, terepi munka, labor analízis, felülvizsgálat)
- ✘ Validálási módszerek (kurrens, retrospektív, prospektív)
- ✘ Eredmények elfogadási tartománya, kritériumai
- ✘ Dokumentáció elkészítésének módja
- ✘ Validálások gyakoriságát

VALIDÁLÁSI PROTOKOLL

Egyedi feladatok elvégzését írja le, pontosabb, mint az alapterv

Objektív, részletekbe menő, de egyszerű megfogalmazás

Mi legyen benne:

- + Cél: készülék kvalifikálás, módszer vagy folyamat validálás
- + Módszerek
- + Eszközök
- + Felelősök
- + Műveletek gyakorisága
- + Követelmények teljesülése, teljesülés kritériumai

Változatos részletesség (kis szervezetek<->nagy vállalatok)

KALIBRÁLÁS

Minden kritikus műszerre el kell végezni, amivel mérést végzünk a validálás során.

Kritikus mérőműszer: Minden olyan műszer, aminek működése vagy esetleges HIBÁJA hatással van a létesítményünkben előállított termék minőségére.

_Folyamat határozza meg az alkalmazandó mérőműszert nem fordítva

(Példa:Egy +4-8 °C között tartott szobára nem kell -50-+100 °C között pontosan működő mérőműszert alkalmazni)

FONTOS: Mérések visszavezethetősége (anyagminta, etalon)

DOKUMENTUMOK

× Összefoglaló jelentés

+ Tömör, lényegre törő, visszavezethető

× Mit? , Mikor? ,Mivel?, Milyen eredménnyel?

→Túl részletes, több hibalehetőség, ellentmondások, az ellenőr, ha hibát talál úgyis utána olvas

× Validálási dokumentumok

+ Nagy mennyiség →számítógépes adatbázisok

+ Értékes adat →másolatok, elzártan, korlátolt hozzáférés, jogosultságok

VALIDÁLÁS ERŐFORRÁSOK

- ✘ Emberi erőforrás
- ✘ Felszerelés
- ✘ Egyéb erőforrások (külső erőforrások)

EMBERI ERŐFORRÁS

- ✘ Cél: Hatékonyan együttműködő, jól kommunikáló, szakértőkből álló validáló team összeállítása, akiknek fő célja a validálási követelmények teljesítése
- ✘ Mekkora legyen?: Projekt fontossága és mérete szabja meg, külső fél jelenléte
- ✘ Résztevők:
 - + Mérnöki oldal
 - + Minőségbiztosítók
 - + Adott terület szakértői
 - + VEZETŐ: kijelölt validáló mérnök vagy szakértő (néha minőségbiztosítási szakember is)

FELSZERELÉSEK

Attól függően milyen területet validálunk szükség van alapvető műszerekre, de számuk és típusuk különböző lehet

Rövid lista:

- ✘ Multicsatornás adatrögzítő termoelem inputtal
- ✘ Nyomásmérő műszer
- ✘ Elektromos áram-, és feszültségkalibráló
- ✘ Precíz manométer (nyomáskülönbség mérése)
- ✘ Páratartalom mérő
- ✘ Eszköz a szűrő integritás vizsgálatára

EGYÉB ERŐFORRÁSOK

✘ Külső erőforrások:

- + Mikrobiológiai laborok (sterilitási teszt, vízminták ellenőrzése)
- + Kémiai analízisek (Vízteszt, sűrített gáz analízis)
- + Speciális tesztek (Fehérje elemzés, sejtmorfológia vizsgálat)

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

HALLGATÓI KÉRDÉSEK

1. Mi a validálás formális definciója? (FDA, 1984)
2. Mi a tervezés 3 része és ezek formális definíciója?