

## Volume 4 Good manufacturing practices

### DOPLNĚK 15 – KVALIFIKACE A VALIDACE

#### KVALIFIKACE A VALIDACE

##### Zásady

1. Tento doplněk popisuje principy kvalifikace a validace, které jsou platné pro výrobu léčivých přípravků. Správná výrobní praxe (SVP) požaduje, aby výrobce určil, jaký rozsah validací práce je zapotřebí k prokázání kontroly kritických hledisek jeho jednotlivých činností. Významné změny v prostorách, zařízení a procesech, které mohou ovlivnit jakost přípravku, mají být validovány. K určení rozsahu validací se má používat přístup vycházející z hodnocení rizik.

#### PLÁNOVÁNÍ VALIDACE

2. Veškeré validační činnosti mají být plánovány. Klíčové prvky validačního programu mají být jasně stanoveny a dokumentovány v řídicím plánu validace ŘPV (Validation Master Plan) nebo v rovnocenných dokumentech.
3. ŘPV má představovat souhrnný dokument, který bude stručný a jasný.
4. ŘPV má obsahovat alespoň následující údaje:
  - (a) validační koncepce,
  - (b) organizační strukturu validačních činností,
  - (c) přehled prostor, systémů, zařízení a procesů, které mají být validovány,
  - (d) formát dokumentace: formát, který se bude používat pro protokoly a zprávy,
  - (e) plánování a harmonogramy,
  - (f) kontrolu změn,
  - (g) odkazy na stávající dokumenty.
5. V případě velkých projektů může vyvstat nutnost vytvořit samostatné řídicí plány validace.

#### DOKUMENTACE

6. Má být předem vypracován písemný protokol, který bude určovat, jak se bude provádět kvalifikace a validace. Protokol má být revidován a schvalován. Protokol má určovat kritické kroky a akceptační kritéria.
7. Má být vypracována zpráva, která bude křížově odkazovat na protokol kvalifikace a/nebo validace a bude sumarizovat získané výsledky, komentovat všechny zjištěné odchylky a vyvozovat nezbytné závěry, včetně doporučení změn nutných k nápravě nedostatků. Veškeré změny plánu, definovaného protokolem, mají být dokumentovány s příslušným vysvětlením.
8. Po dokončení uspokojivé kvalifikace má být zahájen další krok v kvalifikaci a validaci na podkladu písemného schválení.

#### KVALIFIKACE

##### Kvalifikace návrhu

9. Prvním krokem validace nových prostor, systémů či zařízení může být kvalifikace návrhu (design qualification, DQ).
10. Mělo by být prokázáno a dokumentováno, že návrh vyhovuje SVP.

## **Instalační kvalifikace**

11. Instalační kvalifikace (Installation qualification, IQ) má být prováděna u nových či upravených prostor, systémů a zařízení.
12. IQ má zahrnovat, avšak nikoliv se omezovat na následující:
  - (a) instalace zařízení, potrubí, médií a měřicích zařízení mají být zkontrolovány podle aktuálních technických výkresů a specifikací,
  - (b) shromáždění a posouzení provozních, pracovních postupů a požadavků na údržbu dodavatele,
  - (c) požadavky na kalibraci,
  - (d) ověření konstrukčních materiálů.

## **Operační kvalifikace**

13. Operační kvalifikace, (operational qualification, OQ) má následovat po instalační kvalifikaci.
14. OQ má zahrnovat, avšak nikoliv se omezovat na následující:
  - (a) jsou vyvinuty postupy ověřování (zkoušky) na základě znalosti procesů, systémů a zařízení,
  - (b) zkoušky zahrnují podmínku nebo soubor podmínek obsahujících horní a dolní provozní limity, někdy označované jako podmínky „nejhoršího případu“ (“worst case” conditions).
15. Dokončení úspěšné operační kvalifikace má umožnit dokončení kalibrace, provozních postupů, postupů čištění, požadavků na preventivní údržbu a školení provozních pracovníků. Má umožnit „propuštění“ prostor, systémů a zařízení.

## **Procesní kvalifikace**

16. Procesní kvalifikace (Performance qualification, PQ) má následovat po úspěšném dokončení instalační kvalifikace a operační kvalifikace.
17. PQ má zahrnovat, avšak nikoliv se omezovat na následující:
  - (a) zkoušky za použití výrobních materiálů, odpovídajících náhražek či simulovaných produktů, které byly vyvinuty na základě znalostí procesů a prostor, systémů či zařízení,
  - (b) zkoušky zahrnují podmínku nebo soubor podmínek obsahujících horní a dolní provozní limity.
18. Ačkoliv je PQ popisována jako samostatná činnost, může být v některých případech vhodné provést ji v kombinaci s OQ.

## **Kvalifikace zavedených (již používaných) prostor, systémů a zařízení**

19. K dispozici mají být doklady potvrzující a ověřující provozní parametry a limity kritických proměnných provozovaných zařízení. Dále mají být dokumentovány kalibrace, čištění, preventivní údržba, provozní postupy a postupy a školení pracovníků a záznamy o těchto činnostech.

## **VALIDACE PROCESŮ (PROCESNÍ VALIDACE)**

### **Obecně**

20. Požadavky a principy popsané v této kapitole se vztahují na výrobu lékových forem. Zahrnují úvodní validace nových postupů, následné validace změněných postupů a revalidace.
21. Validace procesů má být běžně dokončena před distribucí a prodejem léčivého přípravku (prospektivní validace). Ve výjimečných případech, které toto neumožňují, může být nezbytné validovat procesy v průběhu rutinní výroby (konkurentní, souběžná validace). Procesy, které se po určitou dobu používají, mají být také validovány (retrospektivní validace).
22. Prostory, systémy a zařízení, které se budou používat, mají být kvalifikovány a mají se validovat analytické zkušební metody. Pracovníci účastníci se validačních prací mají být nejprve příslušně proškoleni..
23. Prostory, systémy, zařízení a procesy mají být periodicky vyhodnocovány, aby se ověřilo, že stále pracují validovaným způsobem.

## Prospektivní validace

24. Prospektivní validace má zahrnovat, avšak nikoliv se omezovat na následující:
- (a) stručný popis procesu;
  - (b) přehled kritických kroků procesu, které je třeba prověřit;
  - (c) seznam zařízení/prostor, které se mají používat (včetně měřicího /monitorovacího /záznamového zařízení), společně se stavem jejich kalibrace;
  - (d) specifikace pro propouštění konečného výrobku
  - (e) seznam příslušných analytických metod;
  - (f) navrhované průběžné výrobní kontroly a jejich kritéria přijatelnosti;
  - (g) dodatečné kontroly, které mají být provedeny, příslušná kritéria přijatelnosti a analytické validace, jsou-li potřebné;
  - (h) plán odběru vzorků;
  - (i) metody zaznamenávání výsledků hodnocení;
  - (j) funkce a odpovědnosti;
  - (k) návrh harmonogramu.
25. Pomocí tohoto definovaného procesu (včetně specifikovaných výchozích látek a obalových materiálů) mají být za rutinních podmínek vyrobeny šarže konečného výrobku. Podle teorie má počet provedených běhů procesu a pozorování dostačovat k tomu, aby bylo možno stanovit běžný rozsah proměnných a trendů a zajistit dostatečné údaje pro vyhodnocení. Obecně přijatelná validace procesu je tvořena třemi po sobě jdoucími šaržemi/běhy, u kterých nebyly překročeny konečné schválené parametry.
26. Šarže vyráběné pro účely validace procesu mají být stejně velké jako šarže vyráběné pro průmyslové účely.
27. Pokud se uvažuje o prodeji či dodávkách validačních šarží, potom by podmínky za kterých jsou vyráběny, měly plně odpovídat požadavkům registrace a správné výrobní praxe, včetně uspokojivého výsledku validací..

## Konkurentní (souběžná) validace

28. Ve výjimečných případech může být přijatelné nedokončit validační plán před zahájením rutinní výroby.
29. Rozhodnutí provádět konkurentní validaci musí být oprávněné, dokumentované a schválené oprávněnými pracovníky.
30. Požadavky na dokumentaci konkurentní validace jsou stejné jako ty, které platí pro prospektivní validaci.

## Retrospektivní validace

31. Retrospektivní validace je přijatelná pouze u dobře definovaných procesů a je nevhodná v případech, kde došlo v posledním období ke změnám ve složení přípravku, v provozních postupech či zařízení.
32. Validace takovýchto procesů má vycházet z historických údajů. Příslušné kroky vyžadují přípravu zvláštního protokolu a výkazy výsledků kontrolovaných dat, vedoucí k závěrům a doporučením.
33. Údaje pro tuto validaci mají zahrnovat, ale nikoliv se omezovat na záznamy o zpracování šarží a balení, záznamy výsledků průběžných výrobních kontrol, deníky zařízení, záznamy o změnách pracovníků, studie způsobilosti procesu (process capability studies), údaje o konečném výrobku, včetně trendových hodnocení a výsledků stabilitních studií.
34. Šarže vybrané pro retrospektivní validaci mají být reprezentativním vzorkem všech šarží vyrobených v kontrolovaném období, a to včetně těch šarží, které nevyhověly specifikacím, a početně mají být dostatečné pro prokázání shody procesu. Dodatečné zkoušení uchovávaných vzorků může být potřebné pro získání nutného množství či typu údajů pro retrospektivní validaci procesu.
35. U retrospektivní validace by se měly obecně zkoumat údaje o deseti až třiceti po sobě jdoucích šaržích, aby se posoudila shoda procesu, ale v oprávněných případech lze zkoumat i menší počet šarží.

## VALIDACE ČISTĚNÍ

36. Validace čistění má být prováděna za účelem ověření účinnosti postupu čistění. Odůvodnění pro výběr limitů residuí produktu, čisticích pomůcek a mikrobiální kontaminace má logicky vycházet z použitých materiálů. Limity mají být dosažitelné a ověřitelné.
37. Mají se používat validované analytické metody s citlivostí na stanovení residuí či kontaminujících látek. Detekční limity jednotlivých analytických metod mají být dostatečně citlivé, aby umožnily stanovení přípustné hladiny rezidua či kontaminující látky.
38. Běžně je třeba validovat pouze čisticí postupy vztahující se k povrchům zařízení přicházejících do kontaktu s výrobkem. Mají být však zvažovány i nekontaktní části. Intervaly mezi použitím a čistěním a také mezi čistěním a opětovným použitím mají být validovány. Mají být stanoveny intervaly a způsoby čistění.
39. Pro čisticí postupy u podobných produktů a procesů se považuje za přijatelné zvolit reprezentativní skupinu podobných výrobků a procesů. Lze provést jednu validační studii využívající metodiky podmínek „nejhoršího případu“ a zohledňující kritické body.
40. Pro prokázání validace metody má obvykle třikrát proběhnout postup čistění a být prokázána jeho úspěšnost.
41. „Zkoušení dokud není vyčištěno“ („Test until clean“) není považováno za vhodnou alternativu validace čistění.
42. Produkty simulující fyzikálně chemické vlastnosti látek, které mají být odstraněny, lze výjimečně použít namísto samotných látek, pokud se jedná o látky toxické či nebezpečné.

## KONTROLA ZMĚN

43. Mají být zavedeny písemné postupy popisující kroky, které je třeba podniknout, je-li navržena změna suroviny, složky produktu, výrobního zařízení, výrobního prostředí (či místa), výrobního postupu či zkušební postupu nebo jiná změna, která může ovlivnit jakost výrobku či reprodukovatelnost procesu. Postupy kontroly změn mají zajistit vytvoření dostatečného množství podpůrných dat, aby bylo možno prokázat, že změněný proces bude mít za následek výrobek požadované jakosti, odpovídající schváleným specifikacím.
44. Veškeré změny, které mohou ovlivnit jakost výrobku či reprodukovatelnost procesu, mají být vyžádány, dokumentovány a schváleny. Pravděpodobný dopad změny prostor, systémů či zařízení na výrobek má být vyhodnocen, včetně analýzy rizik. Má být stanovena potřeba a rozsah opětovné kvalifikace a revalidace.

## REVALIDACE

45. Prostory, systémy a zařízení, včetně čistění, mají být pravidelně vyhodnocovány, aby se potvrdilo, že zůstávají ve validovaném stavu. Pokud nedošlo k žádným významným změnám vůči validovanému stavu, postačuje pro účely validace prověření dokládající, že prostory, systémy, zařízení a procesy splňují předepsané požadavky.

## DEFINICE POJMŮ

Definice a termíny vztahující se ke kvalifikaci a validaci, které nejsou uvedeny ve stávajících Doporučených postupech uplatňování správné výrobní praxe, ale které jsou používány v tomto Doplňku jsou uvedeny níže.

### **Analýza rizik (Risk analysis)**

Metoda posouzení a stanovení kritických parametrů pro funkci zařízení či procesu.

### **Instalační kvalifikace (Installation Qualification, IQ)**

Dokumentované ověření toho, že prostory, systémy a zařízení v podobě, v níž jsou instalovány či modifikovány, odpovídají schválenému návrhu a doporučením výrobce.

### **Konkurentní (souběžná) validace (Concurrent Validation)**

Validace prováděná v průběhu rutinní výroby produktů určených k prodeji.

### **Kontrola změn (Change Control)**

Systém, podle kterého kvalifikovaní představitelé příslušných oborů posuzují navrhované nebo uskutečněné změny, které by mohly mít vliv na validovaný stav prostor, systémů, zařízení nebo procesů. Cílem je stanovit potřebu činů, které by zajistily a dokumentovaly, že systém je udržován ve validovaném stavu.

### **Kvalifikace návrhu (Design qualification, DQ)**

Dokumentované ověření toho, že návrh prostor, systémů a zařízení je vhodný pro zamýšlený účel.

### **Nejhorší případ (Worst Case)**

Podmínka nebo soubor podmínek obsahujících horní a dolní limity provozních limitů a okolnosti v rámci standardních operačních postupů, u nichž je nejvyšší pravděpodobnost závady produktu či procesu ve srovnání s ideálními podmínkami. Tyto podmínky nemusejí nutně vést k závadě produktu či procesu.

### **Operační kvalifikace (Operational Qualification, OQ)**

Dokumentované ověření toho, že prostory, systémy a zařízení v podobě, v níž jsou instalovány či modifikovány, pracují tak, jak je zamýšleno, a to v celém předpokládaném operačním rozsahu.

### **Prospektivní validace (Prospective Validation)**

Validace prováděná před rutinní výrobou produktů vyráběných za účelem prodeje.

### **Retrospektivní validace (Retrospective Validation)**

Validace procesu u produktu nabízeného na trhu založená na shromážděných údajích o výrobě, zkoušení a kontrole šarží.

### **Revalidace (Re-Validation)**

Opakovaný proces validace s cílem ujistit se, že změny v procesu/zařízení zavedené v souladu s postupy kontroly změn nebudou mít nepříznivý dopad na charakteristiku procesu a jakost výrobku.

### **Simulovaný produkt (Simulated Product)**

Materiál, který blízce napodobuje fyzikální a kde je možné i chemické vlastnosti (např. viskozitu, velikost částic, pH apod.) validovaného produktu. V mnoha případech splňuje tuto charakteristiku šarže placebo.

### **Systém (System)**

Skupina zařízení se společným účelem.

### **Validace čištění (Cleaning Validation)**

Validace čištění je dokumentovaný průkaz toho, že schválený postup čištění zajistí zařízení vhodné ke zpracování léčivých přípravků.

### **Validace procesů, procesní validace (Process Validation)**

Dokumentovaný průkaz toho, že proces provozovaný v rámci stanovených parametrů může účinně a reprodukovatelně vyrábět léčivý přípravek splňující předem stanovené specifikace a znaky jakosti.

### **Procesní kvalifikace (Performance Qualification, PQ)**

Dokumentované ověření toho, že prostory, systémy a zařízení v podobě, v níž jsou propojeny, mohou účinně a reprodukovatelně pracovat podle schváleného výrobního postupu a specifikací výrobku.

