

VALIDACE KVALIFIKACE KALIBRACE

Seminář č. 16 – DOZ-LAB – Lékopisná problematika

doc. PharmDr. Ludmila Matysová, Ph.D.

2.11.2022

Validace/kvalifikace je proces, který má prokázat, že metoda/postup je vhodná/ý pro zamýšlené použití.

např. pro výrobce LP zní **definice**:

Stanovení a provedení činností nezbytných k prokázání, že výrobní proces nebo jeho část probíhá standardním způsobem tak, že parametry hotového výrobku splňují požadovaná kritéria a odchylky (nejhorší případy) během operace neovlivní kvalitu výrobku.

KALIBRACE

Soubor úkonů, které dávají za určených podmínek závislost mezi hodnotami indikovanými měřícím přístrojem nebo hodnotami reprezentovanými mírou a mezi příslušnými známými hodnotami měřené veličiny.

VYR-32 DOPLNĚK 15

- Platnost od 1.10.2015
- Překlad z Eudralex - **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Product for Human and Veterinary Use, Part 1, Annex 15: Qualification and Validation**

FÁZE KVALIFIKACE

- specifikace uživatelských požadavků (**URS**)
- kvalifikace návrhu (**DQ**)
- funkční zkoušky u dodavatele/zákazníka (**FAT/SAT**)
- instalační kvalifikace (**IQ**)
- operační kvalifikace (**OQ**)
- procesní kvalifikace (**PQ**)

- plánování validačních aktivit pro **celý životní cyklus** (life cycle) provozu, systému, zařízení a procesu nebo produktu
- přístup k validacím na základě Quality risk management (analýza rizik)
- retrospektivní validace se již nepovažuje za přijatelný přístup

PŘÍSTUP K VALIDACÍM PRO VÝROBCE LP

- **veškeré činnosti Q + V mají být plánované a mají zohledňovat celý životní cyklus**
- **činnosti Q + V mohou provádět pouze patřičně vyškolení pracovníci, kteří budou dodržovat schválené postupy**
- **pracovníci provádějící Q + V nemusejí být nutně podřízeni pracovníkovi řízení jakosti nebo jištění jakosti. Je však třeba, aby celý životní cyklus validace byl podroben patřičnému dohledu v oblasti jakosti**

PŘÍSTUP K VALIDACÍM PRO VÝROBCE LP

- Kvalifikace a validace, které se vztahují na **prostory, zařízení, média a procesy** používané k výrobě léčivých přípravků.
- **Počítačové systémy** používané ve výrobě léčivých přípravků.

PŘÍSTUP K VALIDACÍM PRO VÝROBCE LP

- pro procesní validaci se používají stejné velikosti šarží jako pro budoucí produkci
- musí být splněny všechny atributy jakosti, registrace a podmínek GMP
- dodavatelé výchozích materiálů musí být kvalifikovaní
- validační šarže lze komerčně uplatnit

**VALIDACE
ANALYTICKÝCH METOD PRO
FARMACEUTICKOU ANALÝZU**

**The International Council for
Harmonisation of Technical
Requirements for Registration of
Pharmaceuticals for Human Use (ICH)**

United State Pharmacopoeia (USP)

Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv (SÚKL)

**Ph.Eur. 11
ČL 2017**

Parametry

1. Test vhodnosti systému

2. Validace analytické metody

- **Přesnost (Precision, Preciznost)**
- **Linearita a rozsah**
- **Správnost (Accuracy, Přesnost)**
- **Limit detekce (LOD), limit kvantifikace (LOQ)**
- **Selektivita**
- **Robustnost**

1. TEST VHODNOSTI SYSTÉMU

Vybrat správné parametry pro toto posouzení

2. VALIDACE ANALYTICKÉ METODY

- Přesnost (Precision, *Preciznost*)

*Mezinárodní terminologický slovník
VIM 3*

Míra shody mezi jednotlivými výsledky opakovaně prováděné s homogenním vzorkem.

2. intermediární přesnost

3. reprodukovatelnost

Inter-day přesnost (precision), intra-day přesnost

1. opakovatelnost

◆ Linearita, rozsah

Schopnost metody dávat výsledky přímo úměrné koncentraci stanovované látky ve vzorku.

- Rozmezí rozsahu stanovení

Obsah účinné látky

50 % až 150 % x 80 % až 120 %

Nečistoty 50 % až 120 %

Homogenita obsahu 70 % až 130 %

◆ **Správnost (Accuracy, *Přesnost*)**

Blízkost hodnot získaných validovanou metodou se správnou hodnotou.

správnost

výtěžnost

3 koncentrace 3 provedení

1 koncentrace 6 provedení

◆ LOD, LOQ

Nejmenší množství analytu ve vzorku, které je možno detekovat/stanovit s přijatelnou přesností a správností.

Několik způsobů stanovení

Několik způsobů uvádění

Farmaceutická analýza x bioanalytika

◆ Selektivita

Schopnost metody změřit analyzovanou látku v přítomnosti dalších látek, jejichž přítomnost je očekávána.



◆ Robustnost

Schopnost metody zůstat nedotčenou malými, ale záměrnými odchylkami v procesních parametrech, užitých ve validační dokumentaci.

robustnost

ragidita

Několik způsobů uvádění

Příklad tabulky s validačními parametry HPLC metody

	Dimethinden maleát	Kritérium
Opakovatelnost t_R (%R.S.D.)	0,68	$X < 1 \%$
Opakovatelnost plochy (%R.S.D.)	0,81	$X < 1 \%$
Počet teoretických pater	893	-
Rozlišení	2,07	$R_{ij} > 1,5$
Faktor symetrie	1,5	$A_s = 0,8 - 1,5$
Linearita (Korelační koeficient)	0,99998	$R > 0,9990$
Správnost výtěžnost (%)	98,65	$X = 100 \pm 5 \%$
Správnost (%R.S.D.)	0,38	$X < 5 \%$

VALIDACE ČIŠTĚNÍ

- **Pro dokázání efektivnosti čištění povrchů a zařízení, která jsou v kontaktu s produktem**
- **U specifických produktů se vychází ze znalostí vlastností produktu, kritéria pro stanovení nejhoršího případu mohou zahrnovat např. rozpustnost, čistitelnost, toxicitu, sílu atd.**
- **Mikrobiální znečištění a přítomnost endotoxinů – důležité hledisko**
- **Prověření doby od čištění do zahájení výroby**
- **Provádí se např. analýzou čistících kapalin (HPLC, vodivost) a stěrů z povrchu výrobního zařízení**

ANALÝZA RIZIK

- Strategie procesu řízení rizik, nastavení postupů pro proces řízení rizik, která mohou mít nepříznivé dopady na provoz tak, aby se minimalizovala nebezpečí neúspěchu a tím snižovala míra rizika.
- Proces řízení rizik je realizován lidmi a proto je nutné u zaměstnanců podpořit vzájemné a shodné chápání činností týkajících se řízení rizik
- Nastavení a sjednocení používané terminologie pro vytvoření komunikačního jazyka, který bude srozumitelný pro všechny zainteresované v procesu řízení rizik.

SCHÉMA PROCESU ŘÍZENÍ RIZIK



DRUHY RIZIK

Podle místa vzniku

- **Vnitřní rizika** – vznikají v procesu uvnitř laboratoře
- **Vnější rizika** – jejich vznik je spojen s okolím (dodavatelé, zadavatelé, přírodní katastrofy apod.)
-

Dělení podle možnosti ovlivnění působení rizika

- **Ovlivnitelná rizika** - lze je předvídat (většina rizik)
- **Neovlivnitelná rizika** - nelze je předvídat (přírodní katastrofy, které nejsou pravděpodobné a přesto mohou nastat)

ZMĚNOVÁ ŘÍZENÍ

- Všechny změny, které mohou nějakým způsobem ovlivnit kvalitu produktu, jsou řízeny závazným pracovním pokynem, který popisuje systém návrhu, stanovisek, schvalování a vyhodnocování změn.
- Návrh na zavedení změny může podat každý pracovník. Před zavedením změny, která může ovlivnit kvalitu produktu (změna zařízení, specifikace, výrobního postupu atd.) musí být tento návrh projednán a případně schválen nebo zamítnut ve změnovém řízení.

Průběh změnového řízení

1. Návrh změny

2. Stanoviska ke změně

3. Zhodnocení zavedení změny

Pokud schválená změna nebyla zavedena, jedná se o neshodu a tato neshoda je řízena příslušným předpisem.

ŘÍZENÁ DOKUMENTACE

- **Dokument**

- Organizovaná forma informace sloužící jako právně použitelné svědectví nebo důkaz.

- **Řízená dokumentace**

- Souhrn dokumentů, které jsou v každém čase a na každém místě aktuální a které zajišťují zpětnou dokladovatelnost stavů a procesů.

- **Řízený dokumentační systém**

- Souhrn technických a organizačních opatření zajišťujících existenci a funkci řízené dokumentace.

ŘÍZENÁ DOKUMENTACE

Standardní operační postupy

Předpisy (IP)

Provozní deníky přístrojů

V praxi:

- všechny dokumenty jsou podepsány vedoucím pracoviště (včetně razítka)
- pokud je sešit, musí mít očíslované strany
- nesmí se přelepovat, ale přeškrtnout tak, aby bylo vidět, co tam bylo napsáno před tím a musí se napsat, proč bylo opraveno a kdo opravil (podpis)

ŘÍZENÁ DOKUMENTACE

- **Předpisová dokumentace**

Standardní postupy, specifikace, výrobní předpisy a další dokumenty závazně definující postupy a parametry, které musí být dodrženy

- **Záznamová dokumentace**

Záznamy ve formě formulářů a další dokumenty zaznamenávající průběh předepsaných činností a procesů s cílem poskytnutí důkazu o shodě s požadavky na proces/činnost nebo s prvky zajišťujícími ochranu a řízení životního cyklu záznamu

- **Autor**

- **Vydavatel**

- **Schvalující**

ŘÍZENÁ DOKUMENTACE

- **Účinnost**

Datum začátku používání nového dokumentu nebo od kdy nový dokument nahradí stávající.

- **Revize**

Prověření, že dokument odpovídá po formální i obsahové stránce ostatním platným zákonným normám, organizačním normám společnosti a dalším vnitropodnikovým dokumentům

Revize je plánovaná nebo je prováděna, pokud dojde ke změnám podmínek v užívání dokumentu.

ŘÍZENÁ DOKUMENTACE

- **Vznik, připomínkový a schvalovací řízení dokumentu**
- **Doba platnosti nebo revize**
- **V tištěné podobě ve formě originálu a nejméně jedné kopie, pokud neexistuje elektronická verze**
- **Originály tištěných verzí jsou archivovány**
- **V elektronické podobě ve formě originálu a záložní kopie**
- **První stránka originálu - název dokumentu, identifikační číslo, číslo verze, podpisy autora, schvalujících a vydavatele, datum vydání a dobu platnosti (termín revize), stránka/počet stran dokumentu a razítko vydavatele**
- **Druhou stranou originálu může být rozdělovník**
- **Stránky dokumentu - identifikačního číslo, název a verze, stránka/počet stran**
- **Seznam příloh**

ŘÍZENÁ DOKUMENTACE VEDENÍ ZÁZNAMŮ O VALIDACI

- Validační protokol

plán validace

typ validace

specifikace kritických kroků validace a kritéria přijatelnosti

ŘÍZENÁ DOKUMENTACE VEDENÍ ZÁZNAMŮ O PROVEDENÉ VALIDACI

◆ Validační zpráva HPLC metody

Analytický postup

Test vhodnosti chromatografického systému

Validace analytické metody

Vedení záznamů – řízená dokumentace

◆ Archivace

papírová podoba

elektronicky

ZÁVĚR

- ◆ Všechny metody a procesy musí být validované
- ◆ Všechny přístroje musí být kvalifikované
- ◆ Celý proces musí být zpětně kompletně zrekonstruovatelný pro případ např. reklamace

◆ **DĚKUJI ZA POZORNOST**