



KAPITOLA 3 – PROSTORY A ZAŘÍZENÍ

DOPLNĚK 15 – KVALIFIKACE A VALIDACE

Lenka Marešová
Praha

Program

- 👁️ Obecné požadavky na prostory
- 👁️ Zařízení
- 👁️ Nálezy z inspekcí
- 👁️ Kvalifikace
- 👁️ Validace
- 👁️ Dokumentace ke kvalifikacím/validacím
- 👁️ Nálezy z inspekcí

Výrobní prostory

- 🕒 Vhodné konstrukční materiály
- 🕒 Zamezení přístupu nepovolaných osob
- 🕒 Členění podle operací
- 🕒 Oddělené navažovny
- 🕒 Přetlaky nastavené logicky (křížová kontaminace)
- 🕒 Minimalizace nečistitelných míst, zejména tam, kde je otevřený produkt
- 🕒 Účinné sanitační postupy – písemně + záznamy
- 🕒 Potrubí označené (médiu + směr)
- 🕒 Místnosti při výrobě mají být označené názvem, šarží, operací
- 🕒 Kde je to žádoucí sledovat teplotu, vlhkost
- 🕒 Osvětlení (zejména v prostorech optické kontroly)

Skladové prostory

- ☞ Dostatečně prostorné
- ☞ Účinný systém sledování teploty a vlhkosti
- ☞ Teplotní mapy – letní, zimní
- ☞ Umístění trvalých čidel na základě výsledků teplotního mapování
- ☞ DDD opatření – logicky umístěné, záznamy
- ☞ Okna! Nouzový východ (plomba)
- ☞ Je-li karanténa fyzická – odděleně
- ☞ Prostor pro zamítnuté materiály
- ☞ Prostor pro potištěný obalový materiál (pod zámkem)



Prostory kontroly jakosti

- ☞ Ideálně oddělit výzkum/vývoj a SVP
- ☞ Dostatečný prostor pro skladování vzorků (retenčních, referenčních)
- ☞ Mikrobiologické laboratoře v odpovídající třídě čistoty
- ☞ Vzorkovací boxy – zamezení kontaminace, mikrobiologické i křížové

Ostatní

- ☞ Strojovny VZT
- ☞ Dílny pro údržbáře, různé skládky pro uložení formátových dílů, malých částí zařízení
- ☞ Umývárny zařízení, úklidové místnosti
- ☞ Výrobní vody, čištěné páry
- ☞ Na toalety nesmí být vstup přímo z výrobních nebo skladových prostor
- ☞ Monitoring výrobních prostor – podle písemných postupů, vyhodnocovat
- ☞ Sanitace a monitoring rozvodů vody – popsáno, prováděno, sledování trendů, kritická místa

Zařízení

- 🕒 Výrobní zařízení má být z inertních materiálů, dobře čistitelné
- 🕒 Pokud není dedikované, řeší se křížová kontaminace „worst case“ přístupem
- 🕒 Validace účinnosti čištění
- 🕒 Clean holding time
- 🕒 Je-li čištění manuální, musí být velmi robustně popsáno
- 🕒 Mycí a čisticí pomůcky nemají být zdrojem kontaminace
- 🕒 Zařízení a přístroje mají odpovídat rozsahem a přesností
- 🕒 Vhodnost zařízení se má pravidelně ověřovat
- 🕒 Preventivní údržba – popis, provádění, záznamy
- 🕒 Vadná zařízení mají být odstraněna

Nálezy z inspekcí

- 👁 V laboratořích 5. NP pro měření obsahu kovů (5.06, 5.07 a 5.09) a přilehlé chodbě na adrese Na Harfě 336/9, Vysočany byla v době kontroly shledána velmi nízká úroveň sanitace prostor a špatný technický stav vybavení laboratoří. Místa a blízké okolí, kde se pracuje s otevřeným vzorkem, byly v době kontroly kontaminovány značným množstvím prachu nebo neznámého bílého prášku, některá zařízení byla velmi silně zkorodovaná. Tyto skutečnosti mohou vést ke křížové kontaminaci vzorku.
- 👁 V prostoru expedičního skladu jsou na různých místech umístěny Sahary v blízkosti skladovaného materiálu, podle kontrolované osoby nejsou využívány, není však jasné, jak je tedy prostor temperován v případě velmi chladného počasí. Předložená teplotní mapa z roku 2015 ukázala na překročení povolené teploty v jejich okolí při jejich spuštění, nebylo však provedeno dostatečné proměření a navržena CAPA.

Nálezy z inspekci

Čištěná voda se vyrábí v případě potřeby a je odebírána přímo ze systému do bílých plastových nádob. Nádoba na čišťenou vodu umístěná v umývárně byla v době inspekce shledána velmi zaprášená, není zřejmé, kdy byla naposledy umyta. Hadička pro čerpání čišťené vody by měla být ponořena do dezinfekčního roztoku, v době kontroly byla částečně zasunuta do plastové znečištěné láhve volně položené v umyvadle, na které bylo uvedeno datum přípravy desinfekčního prostředku 1.2. (*Pozn.: Inspekce probíhala v červnu*). Po otevření láhve byl vnitřek viditelně znečištěný a naplněný tekutinou pouze do výše cca 2 cm. Není zřejmé kdy, jak a kolik desinfekčního roztoku bylo do láhve naplněno, stav tohoto opatření nebezpečí mikrobiologické kontaminace spíše zvyšoval.

Nálezy z inspekci

- ☞ V místnosti č. 2.13 (na adrese Lubina) je rozbitá podlaha, rezavá mřížka odtahu VZT, dveře utěsněné lepicí páskou, která je na více místech poškozena. Dále lze z této místnosti volně vstoupit do dalších prostor, jejichž účel není zřejmý a záznamy o jejich sanitaci nejsou k dispozici.
- ☞ Strojovna vzduchotechniky čistých prostor byla v době kontroly v nevyhovujícím stavu. Povrchy zařízení, oken, těles topení a dalších zařízení, umístěných ve strojovně, byly znečištěny výkaly a peřím hnízdící poštolky obecné.

Nálezy z inspekcí

- ☞ Dne 17.09.2019 byl v místnosti č. 15 (místnost pro čištění zařízení a zásobník čištěné vody) na několika místech pozorován výskyt plísně na zdech a v okolí dřezu na mytí pomůcek, zeď za výrobníkem čištěné vody byla vlhká a odpadávala z ní malba a omítka. Dne 04.11.2019 byla v místnosti č. 15 opravená omítka a místnost byla vymalovaná. Nebyla provedena analýza příčin, nebyla přijata nápravná a preventivní opatření. Nebyl proveden mikrobiologický monitoring prostor a stanoven druh plísně. Není tak zřejmé, které prostory jsou kontaminací zasaženy.
- ☞ Ve výrobních prostorech byly v různých místnostech zavěšeny hadice na vodu způsobem, který umožňoval případnou mikrobiologickou kontaminaci.

Nálezy z inspekcí

Čisté prostory pro finální kroky výroby léčivé látky **nystatin** byly v době kontroly v nevyhovujícím stavu. Na povrchu zařízení, stropů, podlah, stěn a mřížek se nacházely viditelné zbytky žluté krystalické látky (pravděpodobně **nystatin**), v některých případech barva přecházela do oranžového odstínu (pravděpodobně produkt degradace **nystatinu**). V obtížně čistitelných místech (např. kabely u stropu prostor, chladicí žebra elektromotorů) anebo v místech, která nejsou běžně viditelná (např. zárubně dveří), se nacházel nános žlutého prachu. Tato kontaminace povrchů se nacházela i v místech, kde se pracuje s otevřenou LL, není proto zabráněno její možné kontaminaci. Zařízení v čistých prostorech nejsou snadno čistitelná, na vstupních filtrech vzduchotechniky byly viditelné nitě (pp. odtržené při čištění). Používaná výrobní zařízení nebyla v době kontroly řádně vyčištěna (např. lopatka na transport produktu na lísku sušárny, kolečka vozíků byla znečištěna žlutým prachem). Na povrchu lísek v lískové sušárně byly pozorovány známky koroze. Prostupy mezi čistými prostory a okolním prostředím nejsou utěsněny.

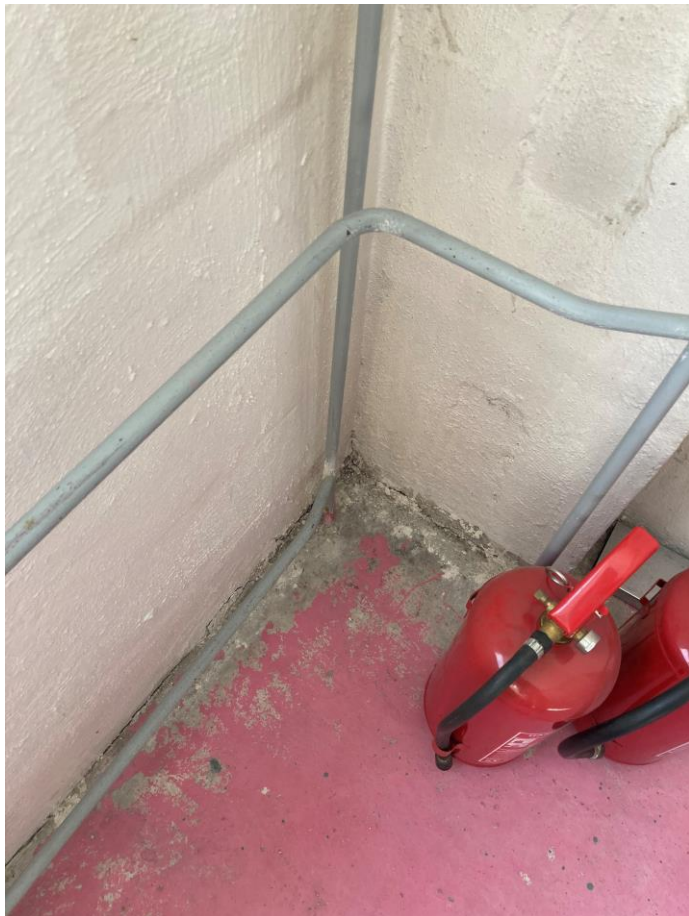
Nálezy z inspekcí



Nálezy z inspekcí



Nálezy z inspekcí



Kvalifikace vs. validace

 Kvalifikují se zařízení, prostory, média a systémy

 Validují se procesy a postupy

VMP

- 👁 **Všechny kvalifikační a validační aktivity mají být plánované**
- 👁 Kvalifikační a validační koncepce
- 👁 Organizační struktura, včetně rolí a odpovědností za činnosti kvalifikace a validace
- 👁 Přehled prostor, zařízení, systémů a procesů daného pracoviště a stav kvalifikace a validace
- 👁 Řízení změn a odchylek pro kvalifikaci a validaci
- 👁 Pokyny ke stanovení akceptačních kritérií
- 👁 Odkazy na stávající dokumenty
- 👁 Strategie kvalifikace a validace, včetně případné rekvalifikace

Dokumentace

- 👁 Protokol (před)
- 👁 Zpráva (po)
- 👁 Raw data
- 👁 Odkazy na SOP nebo jiné postupy
- 👁 ZOVŠ v případě produktové validace
- 👁 Odchytky a jejich šetření
- 👁 Dokumenty mají být datované a podepsané, v případě nákupu kvalifikace/validace jako služby schválené odpovědnou osobou výrobce
- 👁 V protokolu mají být určeny kritické systémy, jejich parametry a akceptační kritéria
- 👁 Ve zprávě má být zhodnocení – splňuje/nesplňuje akceptační kritéria
- 👁 Dokumenty lze spojovat, kde je to vhodné, např. IQ/OQ

Dokumentace

- 🕒 Dokumentace od dodavatele služby – kvalifikace – má splňovat všechny požadavky doplňku
- 🕒 Konečnou odpovědnost nese výrobce
- 🕒 Odpovědná osoba výrobce by měla dokumentaci přečíst a schválit
- 🕒 Jsou-li odchylky od protokolu, nestačí zhodnocení dodavatele
- 🕒 Je-li v závěru nějaké doporučení, je vhodné se jím řídit nebo odůvodnit proč ne

Fáze kvalifikace

- 🕒 Specifikace uživatelských požadavků (URS)
- 🕒 Kvalifikace návrhu (DQ)
- 🕒 Funkční zkoušky na straně dodavatele/pracoviště (FAT/SAT, zajímavější je SAT)
- 🕒 Instalační kvalifikace (IQ)
- 🕒 Operační kvalifikace (OQ) – má zahrnovat stanovení horního a dolního limitu a „worst case“
- 🕒 Procesní kvalifikace (PQ) – s výrobními materiály nebo náhradou (která se bude chovat stejně)
- 🕒 OQ/PQ lze spojit (zejména třeba u prostor)
- 🕒 Rekvalifikace – interval pro rekvalifikace má být stanoven a odůvodněn, v případě, že není prováděna, má být nahrazena pravidelným hodnocením

Validace procesů

- 🕒 U výrobních procesů lze použít pouze dva přístupy – prospektivní a konkurentní validaci
- 🕒 Prospektivní: validace je dokončena před zahájením výroby
- 🕒 Konkurentní: validační šarže jsou uvedeny na trh (v odůvodněných případech)
- 🕒 Lze použít přístup „bracketing“ (v odůvodněných případech, např. nejmenší a největší šarže, síla)
- 🕒 **Není uznávána retrospektivní validace**
- 🕒 Počáteční validace pro nový přípravek má být obvykle provedena na třech po sobě následujících výrobních šaržích, pokud je tomu jinak, řádně odůvodnit
- 🕒 Při modifikaci procesu (např. změna dodavatele API) by měla být provedena revalidace
- 🕒 Všechna zařízení mají být v době validace kvalifikována, analytické metody validovány
- 🕒 Validace má simulovat v kritických parametrech výrobní proces (např. doba, teplota homogenizace)
- 🕒 Odchyłky mají být komentované

Validační dokumentace

- 👁 Protokol (před)
- 👁 Zpráva (po)
- 👁 Protokol má obsahovat stanovení kritických atributů, jejich parametry a akceptační kritéria, složení LP, výrobní postup, vzorkovací plán, seznam analytických metod, seznam výrobního zařízení
- 👁 Zpráva má obsahovat výsledky, odchylky (komentáře včetně vlivu na výsledek validace), závěr
- 👁 K dispozici musí být raw data – záznamy o výrobě a kontrole jakosti, dokumentace k validaci analytických metod, záznamy o IPC
- 👁 Validovat se má také „holding time“ bulku (je-li to relevantní)

Validace - další procesy

- 🕒 Validace dopravy – lze využít přístup „bracketing“, např. zvalidovat jen nejdelší přepravní dobu, je nutno zohlednit sezónní odchylky
- 🕒 Validace balení – zařízení je třeba kvalifikovat pro minimální a maximální hodnoty kritických parametrů, např. rychlost, tlak, teplota, kroutící moment (založeno na analýze rizik)
- 🕒 Validace analytických metod
- 🕒 Validace stability bulku
- 🕒 Validace „clean holding time“
- 🕒 Validace počítačových systémů

Validace čištění

- ☞ Všechny čisticí procesy (včetně manuálního mytí) mají být řádně a detailně popsány, včetně způsobu uchovávání vyčištěného zařízení a pomůcek (množství vody, počet oplachů, doba mytí)
- ☞ Optická kontrola čistoty je důležitá, ale není dostačující
- ☞ Opakované mytí, dokud nejsou získány výsledky pod limitem reziduí, není přijatelné
- ☞ Úroveň automatizace procesu má být vzata v úvahu
- ☞ Toxikologické limity mají vycházet z pokynu EMA „Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities“
- ☞ Worst case má být stanoven jak s ohledem na nejhůře čistitelný vyráběný LP, tak i s ohledem na nejhůře čistitelná zařízení/místa na zařízení

Validace čištění

- ☞ Má být popsán způsob odběru vzorků – stěry, oplachové vody
- ☞ Analytické metody mají mít odpovídající limity detekce, kvantifikace a mají být validované
- ☞ Má být zohledněn „dirty hold time“, tj. doba od ukončení výroby do zahájení čištění
- ☞ Při přípravě protokolů je nutno brát ohled na chemickou, ale i mikrobiologickou čistotu zařízení
- ☞ Při používání více kusů konstrukčně stejného zařízení stačí provést validaci čištění na „worst case“ (např. největší kotel)
- ☞ Pokud se čistící postup ukáže jako neefektivní, je nutné zařízení dedikovat
- ☞ Je třeba provést validaci mytí pro všechny pomůcky a zařízení používaná při výroby (např. navažovací lopatky)
- ☞ I v případě, že je zařízení dedikované, je třeba přemýšlet nad mikrobiologickou čistotou

Nálezy z inspekcí

- 👁 V rámci provádění OQ čistých prostor byly zjištěny dřevé filtry – jejich výměna nebyla provedena.
- 👁 Teplotní mapy skladovacích prostor nejsou měřeny v extrémních teplotních podmínkách (letní, zimní), dále není zřejmá venkovní teplota v době měření a nejsou známy další podmínky, např. zda bylo v chodu topení, či klimatizace.
- 👁 Výrobní prostory nejsou pravidelně kvalifikovány. Předložená kvalifikace prostor z r. 2016 nebyla autorizována, výsledky měření neodpovídají navrženým hodnotám. (*Pozn.: Inspekce z roku 2019*)

Nálezy z inspekcí

- ☞ Kvalifikace zařízení termobox Binder byla naplánována pro kritéria 25 °C/60 % r.v., jak je požadováno pro on-going SS. Nicméně v závěru validační zprávy je uvedeno, že vlhkost byla měřena pouze jako doplňková veličina a průměrná naměřená hodnota za sledované období byla 40 % RV. Stabilitní box tedy nesplňuje kvalifikační kritéria.
- ☞ Kvalifikační zprávy pro čisté prostory č. Z3374MGL/20 a Z3376PMCIIA/20 konstatují v obou případech nálezy odchylek, hodnocených provádějící společností jako nekritických. Tyto odchylky nejsou dále kontrolovanou osobou nijak řešeny, z toho lze předpokládat, že kvalifikační dokumentace není pracovníky kontrolované osoby kontrolována.

Nálezy z inspekci

- Pro výrobní zařízení je předepsána rekvalifikace po změně, případně po větší opravě. V případě, že na výrobním zařízení nedošlo k žádné změně, je vydáván formální dokument, ve kterém je potvrzeno, že zařízení je stále ve validovaném stavu. Toto potvrzení není podloženo primárními daty z ověření kritických výrobních parametrů, není ani zřejmé, které parametry to jsou a jakým způsobem je monitorována jejich správnost.

Nálezy z inspekci

- Pro výrobní zařízení je v případě, že na něm nedošlo k žádné změně, zpracován dokument „Maintenance Qualification“, který potvrzuje, že zařízení je stále ve validovaném stavu nebo je třeba jej opravit a ověřit jeho funkci. Toto potvrzení je zpracováváno na základě dat o údržbě, nicméně u kontrolovaných konkrétních strojů (PL 13 a T 04) bylo nalezeno množství technických závad, u nichž není zřejmé, zda byly odstraněny. U tabletovacího stroje bylo konstatováno, že výrobní zařízení není vhodné pro výrobu LP, stroj je však dále reálně používán, nebylo zahájeno odchylkové ani změnové řízení a není zřejmé, zda byly pracovníci kvality o tomto stavu informováni. Při vyhodnocování stavu zařízení byla brána v úvahu data do 12/2020, rozhodnutí o stavu stroje však bylo provedeno 15.10.2021.

MÁTE ZKUŠENOSTI SE SÚKL?

Podělte se o ně s námi!

SÚKL se jako každá organizace snaží zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.

Budeme proto rádi, když nám dáte zpětnou vazbu vyplněním následujícího dotazníku.

DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI



Předem děkujeme za spolupráci a za čas věnovaný odpovědím.



Děkujeme za pozornost.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz