

VYR-32 Doplněk 15 verze 1 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI - KVALIFIKACE A VALIDACE

Tento pokyn je překladem 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, ve znění platném k 1.10.2015.

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Doplněk 15.

Právní základ pro vydávání podrobných pokynů: Článek 47 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků a článek 51 směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. Tento dokument poskytuje návod pro výklad zásad a pokynů pro správnou výrobní praxi (SVP) pro léčivé přípravky podle směrnice 2003/94/ES pro humánní léčivé přípravky a směrnice 91/412/EHS pro veterinární léčivé přípravky.

Status dokumentu: Revize

Důvody změn: Vzhledem k tomu, že příloha 15 byla publikována v roce 2001, došlo významným změnám ve výrobním a regulačním prostředí, což si vyžádalo aktualizaci tohoto doplňku postihující toto změněné prostředí. Tato revize doplňku 15 zohledňuje změny v dalších částech EudraLex, svazek 4, část I, vztahuje se k části II, doplňku 11, ICH Q8, Q9, Q10 a Q11, pokynům QWP k validaci procesů a změnám ve výrobní technologii.

Termín pro uvedení v platnost: 1. října 2015

Zásady

Tento doplněk popisuje principy kvalifikace a validace, které se vztahují na prostory, zařízení, média a procesy používané k výrobě léčivých přípravků, a lze ji použít i jako volitelné vodítko pro léčivé látky bez zavedení dalších požadavků do EudraLex, svazek 4, části II. SVP požaduje, aby výrobci kontrolovali kritické aspekty svých konkrétních operací prostřednictvím kvalifikace a validace v celém životním cyklu přípravku a procesu. Veškeré plánované změny prostor, zařízení, médií a procesů, které mohou ovlivnit jakost přípravku, je třeba formálně zdokumentovat a posoudit dopad na validovaný stav nebo kontrolní strategii. Dále je třeba validovat i počítačové systémy používané ve výrobě léčivých přípravků v souladu s požadavky stanovenými doplňkem 11. V úvahu je třeba vzít i relevantní pojmy a pokyny uvedené v ICH Q8, Q9, Q10 a Q11.

Obecně

V průběhu celého životního cyklu léčivého přípravku je třeba uplatňovat přístup řízení rizik jakosti. V rámci systému řízení rizik jakosti je nutno, aby rozhodování o rozsahu a šíři kvalifikace a validace vycházelo z odůvodněného a zdokumentovaného posouzení rizik prostor, zařízení, médií a procesů. Retrospektivní validace se již nepovažuje za přijatelný přístup. Data podporující kvalifikační a/nebo validační studie, která byla získána ze zdrojů mimo vlastní programy výrobce, lze použít za předpokladu, že byl tento přístup zdůvodněn a že existuje odpovídající zajištění toho, že při získávání takovýchto dat byly zavedeny kontroly.

1. ORGANIZACE A PLÁNOVÁNÍ KVALIFIKACE A VALIDACE

1.1 Veškeré činnosti kvalifikace a validace mají být plánované a mají zohledňovat životní cyklus prostor, zařízení, médií, procesů a přípravku.

- 1.2 Činnosti kvalifikace a validace mohou provádět pouze patřičně vyškolení pracovníci, kteří budou dodržovat schválené postupy.
- 1.3 Pracovníci provádějící kvalifikaci/validaci pracují ve služební hierarchii stanovené farmaceutickým systémem jakosti, přičemž 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.
- 1.4 Klíčové prvky programu kvalifikace a validace daného pracoviště musejí být jasně definovány a zdokumentovány v řídicím plánu validace (Validation Master Plan, (VMP) nebo v odpovídajícím dokumentu.
- 1.5 VMP nebo odpovídající dokument definuje systém, kvalifikace/validace a zahrnuje informace minimálně o následujících bodech, nebo na ně odkazuje:
 - i. Kvalifikační a validační koncepce
 - ii. Organizační struktura, včetně rolí a odpovědností za činnosti kvalifikace a validace
 - iii. Přehled prostor, zařízení, systémů a procesů daného pracoviště a stav kvalifikace a validace
 - iv. Řízení změn a odchylek pro kvalifikaci a validaci
 - v. Pokyny ke stanovení akceptačních kritérií
 - vi. Odkazy na stávající dokumenty
 - vii. Strategie kvalifikace a validace, včetně případné rekvalifikace
- 1.6 U velkých a komplexních projektů nabývá plánování většího významu a samostatné plány validací mohou zvyšovat jasnost.
- 1.7 Při činnostech kvalifikace a validace se uplatňuje přístup řízení rizik jakosti. Podle potřeby je třeba opakovat posouzení rizik s ohledem na rozšířené znalosti a pochopení vyplývající z jakýchkoliv změn během projektové fáze nebo komerční výroby. Způsob, jakým se posouzení rizik používá pro podporu činností kvalifikace a validace, je třeba jednoznačně zdokumentovat.
- 1.8 Do prací kvalifikace a validace se zapracují příslušné kontroly, aby se zajistila integrita všech získávaných údajů.

2. DOKUMENTACE VČETNĚ VMP

- 2.1 Správná dokumentační praxe je důležitá pro podporu řízení znalostí po celou dobu životního cyklu přípravku.
- 2.2 Všechny dokumenty vytvořené během kvalifikace a validace mají být schváleny a autorizovány příslušnými pracovníky tak, jak je definováno ve farmaceutickém systému jakosti.
- 2.3 Vzájemný vztah mezi dokumenty ve složitých projektech validace má být jasně stanoven.
- 2.4 Je třeba vytvářet protokoly validace, které definují kritické systémy, atributy a parametry a související akceptační kritéria.
- 2.5 Dokumenty kvalifikace lze tam, kde je to vhodné, spojovat dohromady, např. instalační kvalifikace (installation qualification, IQ) a operační kvalifikace (operational qualification, OQ).

- 2.6 V případě, že protokol validace a další dokumentaci dodává třetí strana poskytující služby validace, je třeba, aby příslušní pracovníci daného místa výroby před schválením potvrdili vhodnost a shodu s interními postupy. Protokoly dodavatele lze před použitím doplnit o další dokumentaci/protokoly zkoušek.
- 2.7 Veškeré významné změny ve schváleném protokolu při provádění, např. akceptační kritéria, provozní parametry apod., je nutno zdokumentovat jako odchylku a vědecky odůvodnit.
- 2.8 Výsledky, které nesplňují předem stanovená akceptační kritéria, je třeba zaznamenat jako odchylku a kompletně vyšetřit v souladu s místními postupy. Zpráva má uvádět veškeré důsledky pro validaci.
- 2.9 Mají být uvedeny hodnocení a závěry validace, získané výsledky mají být sumarizovány v porovnání s akceptačními kritérii. Veškeré následné změny v akceptačních kritériích je třeba vědecky odůvodnit a podat konečné doporučení k výsledku validace.
- 2.10 Formální uvolnění k další fázi procesu kvalifikace a validace mají autorizovat oprávnění pracovníci buď v rámci schválení zprávy z validace nebo formou samostatného souhrnného dokumentu. Podmínečné schválení postupu do další fáze kvalifikace lze udělit v případě, kdy nebyla plně dořešena určitá akceptační kritéria nebo odchylky a kdy existuje zdokumentovaný posudek, podle nějž nehrozí žádný významný dopad na příští činnost.

3. FÁZE KVALIFIKACE PRO ZAŘÍZENÍ, PROSTORY, MÉDIA A SYSTÉMY

3.1 Činnosti kvalifikace mají zohlednit veškeré fáze od počátečního vývoje specifikací uživatelských požadavků až po vyřazení zařízení, prostor, médií nebo systémů. Hlavní fáze a některá navrhovaná kritéria (ačkoliv toto závisí na okolnostech jednotlivých projektů a může se lišit), která lze zařadit do jednotlivých fází, jsou uvedena níže:

Specifikace uživatelských požadavků (User requirements specification, URS)

3.2 Specifikace pro zařízení, prostory, média nebo systémy je nutno definovat v URS a/nebo funkčních specifikacích. V této fázi je třeba vystavět základní prvky jakosti a zmírnit rizika pro SVP na přijatelnou úroveň. URS by měly sloužit jako referenční bod v průběhu celého životního cyklu validace.

Kvalifikace návrhu (Design qualification, DQ)

3.3 Následujícím prvkem kvalifikace zařízení, prostor, médií nebo systémů je DQ, kde je třeba prokázat a dokumentovat shodu návrhu s SVP. Při kvalifikaci návrhu se ověřují požadavky specifikace uživatelských požadavků.

Funkční zkoušky na straně dodavatele/pracoviště (Factory acceptance testing,(FAT) /Site acceptance testing (SAT)

3.4 Zařízení, především pokud obsahuje novátorské nebo komplexní technologie, může v případě potřeby hodnotit i dodavatel před dodáním.

3.5 Pokud je třeba, před instalací se u dodavatele potvrdí, že zařízení vyhovuje URS/funkčním specifikacím.

3.6 Pokud je to vhodné a odůvodněné, lze provést revizi dokumentace a některé zkoušky ve fázi FAT nebo v dalších fázích, aniž by bylo nutné opakovat je na pracovišti při IQ/OQ, jestliže lze prokázat, že přepravou a instalací nedošlo k ovlivnění funkčnosti.

3.7 FAT lze doplnit provedením SAT po obdržení zařízení v místě výroby.

Instalační kvalifikace (Installation qualification, IQ)

3.8 IQ se provádí u zařízení, prostor, médií nebo systémů.

3.9 IQ má zahrnovat, mimo jiné, následující:

- i. Ověření správnosti instalace dílů, přístrojové techniky, zařízení, potrubí a inženýrských sítí podle inženýrských výkresů a specifikací
- ii. Ověření správnosti instalace podle předem stanovených kritérií
- iii. Sběr a shromáždění provozních a pracovních pokynů dodavatele a požadavků údržby
- iv. Kalibraci přístrojové techniky
- v. Verifikaci konstrukčních materiálů.

Operační kvalifikace (Operational qualification, OQ)

3.10 OQ běžně následuje po IQ, avšak v závislosti na komplexnosti zařízení ji lze uskutečnit jako kombinovanou instalační/operační kvalifikaci (IOQ).

3.11 OQ má zahrnovat, mimo jiné, následující:

- i. Zkoušky, které byly vyvinuty na základě znalosti procesů, systémů a zařízení, aby se zajistila provozní funkčnost systému podle návrhu
- ii. Zkoušky potvrzující horní a dolní operační limity a/nebo podmínky tzv. „nejhoršího případu“.

3.12 Dokončení úspěšné OQ má umožnit finalizaci standardních operačních postupů a postupů čištění, školení obsluhy a požadavků na preventivní údržbu.

Procesní kvalifikace (Performance qualification, PQ)

3.13 PQ má běžně následovat po úspěšném dokončení IQ a OQ. V některých případech však může být vhodné její provedení ve spojení s OQ nebo s validací procesů.

3.14 PQ má zahrnovat, mimo jiné, následující:

- i. Zkoušky s použitím výrobních materiálů, kvalifikovaných náhražek nebo simulovaného produktu, o nichž je prokázáno, že za běžných provozních podmínek se chovají stejně jako velikosti šarže nejhoršího případu. Četnost odběru vzorků uplatňovaná pro potvrzení procesu kontroly má být zdůvodněna.
- ii. Zkoušky mají pokrývat provozní rozmezí zamýšleného procesu, pokud není z fází vývoje k dispozici zdokumentovaný průkaz potvrzující provozní rozmezí.

4. REKVALIFIKACE

4.1 Zařízení, prostory, média a systémy je třeba hodnotit v odpovídající četnosti, aby se potvrdilo, že jsou neustále pod kontrolou.

4.2 V případech, kdy je rekvalifikace nutná a provádí se v určitém časovém období, je třeba toto období odůvodnit a stanovit kritéria hodnocení. Dále je nutno posoudit možnost drobných změn během času.

5. VALIDACE PROCESŮ

Obecně

- 5.1 Požadavky a principy stanovené v této části se vztahují na výrobu veškerých lékových forem. Pokrývají počáteční validaci nových procesů, následnou validaci modifikovaných procesů, přesuny místa výroby a průběžné ověřování procesů. Tento doplněk předpokládá, že je zaveden spolehlivý proces vývoje přípravku, který umožňuje úspěšnou validaci procesů.
- 5.2 Část 5 je nutno uplatňovat ve spojitosti s aktuálním pokynem EMA k validaci procesů.
 - 5.2.1 Cílem pokynu k validaci procesů je pouze poskytnout vodítko k informacím a údajům, které se předkládají v rámci regulace. Požadavky SVP na validaci procesů však pokračují po celý životní cyklus procesu.
 - 5.2.2 Tento přístup je třeba aplikovat, aby se zajistila spojitost mezi vývojem přípravku a procesem. Tak se zajistí validace komerčního výrobního procesu a zachování procesu ve stavu, kdy bude pod kontrolou během rutinní komerční výroby.
- 5.3 Výrobní procesy mohou být vyvíjeny pomocí tradičního přístupu nebo přístupu průběžného ověřování. Bez ohledu na to, jaký přístup se použije, je však potřeba, aby se prokázalo, že procesy jsou spolehlivé a zajišťují konsistentní kvalitu přípravku předtím, než se jakýkoliv přípravek propustí na trh. Výrobní procesy, které využívají tradičního přístupu, mají být podrobeny programu prospektivní validace, kdykoliv je to možné, před certifikací přípravku. Retrospektivní validace již není nadále považována za přijatelný přístup.
- 5.4 Validace procesů u nových přípravků musí pokrývat všechny síly, které mají být uvedeny na trh, a všechna místa výroby. Postup „bracketing“ může být odůvodněný u nových přípravků na základě rozsáhlých znalostí o procesu z vývojové fáze ve spojitosti s příslušným probíhajícím programem ověřování.
- 5.5 U validace procesů pro přípravky, které se převádějí z jednoho pracoviště na druhé nebo v rámci jednoho pracoviště, lze počet validačních šarží snížit uplatněním přístupu „bracketing“. K dispozici však mají být stávající znalosti o přípravku, včetně obsahu předchozí validace. Pro různé síly, velikosti šarží, velikosti balení/typy kontejnerů lze v odůvodněných případech také použít postup „bracketing“.
- 5.6 Pro změnu místa výroby původních přípravků musí výrobní proces a kontroly odpovídat rozhodnutí o registraci a aktuálním normám, jimiž se řídí registrace daného typu přípravku. V případě nutnosti je třeba předložit změny registrace.
- 5.7 Validace procesu stanoví, zda proces může důsledně splňovat všechny atributy jakosti a procesní parametry, které se považují za významné pro zajištění validovaného stavu a přijatelnou jakost přípravku. Základ, podle něhož byly procesní parametry a atributy jakosti klasifikovány jako kritické či nekritické, je třeba jednoznačně zdokumentovat, přičemž se zohlední výsledky posouzení rizik veškerých činností.
- 5.8 Obvykle mají být šarže vyráběné pro validaci procesu o téže velikosti jako šarže zamýšlené komerční výroby, přičemž použití jakýchkoliv jiných velikostí šarží musí být odůvodněné nebo je specifikované v dalších částech EudraLex, sv. 4.
- 5.9 Zařízení, prostory, média a systémy používané pro validaci procesů mají být kvalifikované. Metody zkoušení je třeba validovat pro daný účel jejich použití.

- 5.10 U všech přípravků, bez ohledu na uplatněný přístup, má místo výroby disponovat znalostmi o procesu z vývojových studií, není-li odůvodněno jinak, přičemž tyto tvoří základ pro činnosti validace.
- 5.11 U šarží určených k validaci procesu lze zapojit pracovníky výroby, vývoje nebo pracovníky jiného místa transferu. Šarže mohou vyrábět pouze vyškolení pracovníci v souladu s SVP a za použití schválené dokumentace. Předpokládá se, že pracovníci výroby se účastní výroby validačních šarží s cílem napomoci porozumění přípravku.
- 5.12 Dodavatelé kritických výchozích surovin a obalových materiálů mají být před výrobou validačních šarží kvalifikováni; v opačném případě je třeba doložit odůvodnění vycházející z aplikace principů řízení rizik jakosti.
- 5.13 Zvláště důležité je, aby byly k dispozici výchozí znalosti o procesu pro odůvodnění konceptu „design space“ (pokud se uplatňuje) a pro vývoj jakýchkoliv matematických modelů (pokud se uplatňují) pro potvrzení strategie kontroly procesu.
- 5.14 V případě, že se validační šarže propouštějí na trh, je třeba toto předem definovat. Podmínky, za kterých jsou vyráběny, musejí plně odpovídat SVP, akceptačním kritériím validace, veškerým kritériím průběžného ověřování procesu (pokud se uplatňují) a rozhodnutí o registraci či povolení klinického hodnocení.
- 5.15 Informace k procesu validace hodnocených léčivých přípravků (IMP) najdete v doplňku 13.

Konkurentní (souběžná) validace

- 5.16 Za výjimečných okolností, kdy existuje silný poměr přínosů a rizik pro pacienta, může být přijatelné nedokončit program validace před zahájením rutinní výroby a využít konkurentní validaci. Nicméně rozhodnutí o provedení konkurentní validace musí být odůvodněné, viditelně zdokumentované ve VMP a musí jej schválit oprávnění pracovníci.
- 5.17 Tam, kde byl přijat přístup konkurentní validace, je třeba, aby existovaly dostatečné údaje na podporu závěru, že jakákoliv daná šarže přípravku je uniformní a splňuje definovaná akceptační kritéria. Výsledky a závěr musí být formálně zdokumentovány a k dispozici kvalifikované osobě, a to před certifikací šarže.

Tradiční validace procesů

- 5.18 Při tradičním přístupu se řada šarží konečného přípravku vyrábí za běžných podmínek, čímž se potvrzuje reprodukovatelnost.
- 5.19 Počet vyrobených šarží a počet odebraných vzorků má vycházet z principů řízení rizik jakosti, umožňovat stanovení normálního rozmezí variací a trendů a poskytovat dostatečné údaje pro hodnocení. Každý výrobce musí stanovit a odůvodnit počet šarží nezbytný pro prokázání vysoké úrovně zajištění toho, že proces je schopen trvale poskytovat kvalitní přípravek.
- 5.20 Aniž by tímto byl dotčen čl. 5.19, považuje se obecně za přijatelné, že validaci procesu mohou představovat minimálně tři po sobě následující šarže vyrobené za běžných výrobních podmínek. Lze zdůvodnit i jiný počet šarží, přičemž se zohlední, zda se používají standardní způsoby výroby a zda se na pracovišti již používají podobné přípravky nebo procesy. Původní postup validace s použitím třech šarží může vyžadovat doplnění o další údaje získané z následných šarží v rámci průběžného ověřování procesu.

- 5.21 Je třeba připravit protokol validace procesů, kde jsou definovány kritické parametry procesu (criticals process parameters, CPP), kritické atributy jakosti (critical quality attributes, CQA) a související akceptační kritéria, která by měla vycházet z vývojových dat nebo zdokumentovaných znalostí o procesu.
- 5.22 Protokoly validace procesů mají zahrnovat, mimo jiné, následující:
- i. Stručný popis procesu a odkaz na příslušný řídicí záznam o výrobě šarže (Master Batch Record)
 - ii. Funkce a odpovědnosti
 - iii. Souhrn CQA vyžadujících šetření
 - iv. Souhrn CPP a s nimi souvisejících limitů
 - v. Souhrn dalších (nekritických) atributů a parametrů, které budou šetřeny nebo sledovány během činnosti validace, a důvod jejich zahrnutí
 - vi. Seznam zařízení/prostor, které mají být použity (včetně měřicího/ monitorovacího/ záznamového zařízení) společně se stavem kalibrace
 - vii. Seznam analytických metod a validace metod, podle potřeby
 - viii. Navržené mezioperační a průběžné výrobní kontroly s akceptačními kritérii, včetně důvodů, proč byly zvoleny
 - ix. Dodatečné zkoušení, které se má provést, s akceptačními kritérii
 - x. Plán odběru vzorků a jeho odůvodnění
 - xi. Metody záznamu a hodnocení výsledků
 - xii. Proces propouštění a certifikace šarží (přichází-li v úvahu).

Průběžné ověřování procesů

- 5.23 U přípravků vyvinutých na základě přístupu „quality by design“, kde bylo během vývoje vědecky dokázáno, že zavedená kontrolní strategie poskytuje vysoký stupeň zajištění jakosti přípravku, lze jako alternativu k tradiční validaci procesů použít průběžné ověřování procesu.
- 5.24 Je třeba stanovit metodu, jejíž pomocí bude proces ověřen. Má existovat vědecky podložená kontrolní strategie pro požadované atributy pro vstupní materiály, kritické atributy jakosti a kritické parametry procesu, aby se potvrdila realizace přípravku. Ta by měla zahrnovat i pravidelné hodnocení kontrolní strategie. Jako nástroje lze využít provozní analytické technologie (Process Analytical Technology) a kontroly procesu využívající multivariační statistiku. Každý výrobce musí stanovit a odůvodnit počet šarží nutných pro prokázání vysoké úrovně zajištění toho, že proces je schopen důsledně poskytovat kvalitní přípravek.
- 5.25 Obecné principy stanovené v bodech 5.1 – 5.14 zůstávají i nadále v platnosti.

Hybridní přístup

- 5.26 V případě, kde existují rozsáhlé znalosti o přípravku a procesu a jejich pochopení získané na základě zkušeností z výroby a z historických údajů o šaržích, lze použít kombinaci tradičního přístupu a průběžného ověřování procesu.
- 5.27 Tento přístup lze uplatnit při jakýchkoliv činnostech validace po změnách nebo během průběžného ověřování procesu, i když byl přípravek původně validován tradičním postupem.

Průběžné ověřování procesu během životního cyklu

- 5.28 Body 5.28-5.32 se vztahují na všechny tři výše uvedené přístupy k validaci procesů, tj. tradičnímu, průběžnému i hybridnímu.
- 5.29 Výrobci mají sledovat jakost přípravku, aby se zajistilo, že v průběhu celého životního cyklu přípravku bude zachována kontrola, přičemž se hodnotí relevantní trendy procesu.
- 5.30 Rozsah a frekvence průběžného ověřování procesu je třeba pravidelně revidovat. V jakémkoliv okamžiku celého životního cyklu přípravku může být vhodné upravit požadavky s ohledem na aktuální úroveň pochopení procesu a výkonnost procesu.
- 5.31 Průběžné ověřování procesu se provádí podle schváleného protokolu nebo ekvivalentních dokumentů a je třeba vytvořit odpovídající zprávu, v níž se doloží získané výsledky. Tam, kde je to vhodné, se využívají statistické nástroje pro podporu jakýchkoliv závěrů ve vztahu k variabilitě a možnostem daného procesu a pro zajištění kontroly.
- 5.32 Průběžné ověřování procesu se má používat v průběhu celého životního cyklu přípravku, aby se podpořil validovaný stav přípravku, jak je zdokumentován v Hodnocení jakosti přípravku (Product Quality Review). Dále je třeba zohlednit přírůstkové změny během času a posoudit potřebu jakýchkoliv dalších kroků, např. rozšířený odběr vzorků.

6. OVĚŘENÍ DOPRAVY

- 6.1 Konečné léčivé přípravky, hodnocené léčivé přípravky, nerozplněné přípravky a vzorky se musejí z místa výroby přepravovat v souladu s podmínkami stanovenými v rozhodnutí o registraci, schválenými údaji na obalu, souborem specifikací přípravku nebo tak, jak odůvodní výrobce.
- 6.2 Uznává se, že ověření dopravy může být problematické vzhledem k proměnlivosti zúčastněných faktorů, nicméně přepravní cesty je nutno jasně definovat. Při ověřování přepravy je třeba také zohlednit sezónní a další odchylky.
- 6.3 Je třeba provést posouzení rizik, aby se zvažil vliv proměnných v procesu přepravy kromě těch podmínek, které podléhají nepřetržité kontrole a sledování, např. zpoždění během přepravy, selhání monitorovacích přístrojů, doplnění tekutého dusíku, citlivost přípravku a další relevantní faktory.
- 6.4 Vzhledem k proměnlivým podmínkám očekávaným během přepravy je třeba provádět nepřetržité sledování a zaznamenávání kritických podmínek okolního prostředí, jimž může být přípravek vystaven, pokud není odůvodněno jinak.

7. VALIDACE BALENÍ

- 7.1 Odchylky v parametrech zpracování pro zařízení, především pro vnitřní obaly, mohou mít významný vliv na integritu a správnou funkčnost balení, např. u blistrů, stripů, sáčků, a sterilních komponent; proto je nutno zařízení pro vnitřní a vnější balení konečných a nerozplněných přípravků kvalifikovat.
- 7.2 Kvalifikace zařízení, používaného pro primární balení je třeba provádět v minimálním a maximálním výrobním rozmezí stanoveném pro kritické procesní parametry, jako je teplota, rychlost stroje a tlak, vyvíjený při uzavírání, nebo pro jakékoliv další faktory.

8. KVALIFIKACE MÉDIÍ

- 8.1 Jakost páry, vody, vzduchu, dalších plynů atd. je třeba potvrdit po instalaci pomocí kroků kvalifikace popsaných v části 3 výše.
- 8.2 Je třeba, aby období a rozsah kvalifikace zohledňovaly veškeré sezónní odchylky, pokud přicházejí v úvahu, včetně účelu použití média.
- 8.3 Tam, kde by mohlo docházet k přímému kontaktu s přípravkem, např. u vzduchotechnických systémů (HVAC) nebo k nepřímému kontaktu prostřednictvím tepelných výměníků, je třeba provést posouzení rizik, aby se zmírnila veškerá rizika selhání.

9. VALIDACE ZKUŠEBNÍCH METOD

- 9.1 Veškeré analytické zkušební metody používané při kvalifikaci, validaci nebo postupech čištění je třeba podle potřeby validovat s odpovídajícím limitem detekce a kvantifikace, jak je stanoveno v kapitole 6 EudraLex, sv. 4, část I.
- 9.2 Tam, kde se provádí mikrobiální zkoušení přípravku, je nutno metodu validovat, aby se potvrdilo, že přípravek neovlivňuje oživení mikroorganismů.
- 9.3 Tam, kde se provádí mikrobiální zkoušení povrchů v čistých místnostech, je třeba zkušební metodu podrobit validaci, aby se potvrdilo, že dezinfekční přípravky neovlivňují schopnost oživení mikroorganismů.

10. VALIDACE ČIŠTĚNÍ

- 10.1 Validaci čištění je nutno provádět, aby se potvrdila účinnost jakéhokoliv postupu čištění, a to pro veškerá zařízení přicházející do kontaktu s přípravkem. Simulační činidla lze používat, je-li to řádně vědecky zdůvodněno. Tam, kde jsou seskupeny podobné typy zařízení, očekává se odůvodnění konkrétního zařízení vybraného pro validaci čištění.
- 10.2 Optická kontrola čistoty tvoří důležitou součást akceptačních kritérií pro validaci čištění. Obecně není přijatelné použití pouze tohoto samotného kritéria. Za přijatelný přístup se nepovažuje ani opakované čištění a přezkušování, dokud nejsou získány přijatelné výsledky reziduí.
- 10.3 Je zřejmé, že dokončení programu validace čištění může vyžadovat určitý čas, proto u některých přípravků může být vyžadována validace s ověřením po každé šarži, např. u hodnocených léčivých přípravků. Z ověření by měla být k dispozici dostatečná data pro podporu závěru, že zařízení je čisté a připravené k dalšímu použití.
- 10.4 Validace musí brát v úvahu úroveň automatizace procesu čištění. Tam, kde se používá automatický proces, je třeba validovat specifikované normální provozní rozmezí médií a zařízení.
- 10.5 U všech procesů čištění je nutno provést posouzení s cílem stanovit proměnlivé faktory, které ovlivňují účinnost a výkonnost čištění, jako je obsluha a úroveň rozpracování postupů, např. doby oplachu apod. Pokud byly proměnlivé faktory identifikovány, je třeba při studiích validace čištění vycházet ze situací nejhoršího případu.

- 10.6 Limity pro přenos reziduí přípravku mají vycházet z toxikologického vyhodnocení¹. Odůvodnění zvolených limitů má být zdokumentováno v posouzení rizik, které zahrne veškeré podpůrné odkazy. Limity je třeba stanovit pro odstranění veškerých použitých čisticích prostředků. Akceptační kritéria mají zohledňovat potencionální kumulativní účinek různých položek v průběhu procesu, v němž se zařízení používá.
- 10.6.1 Je známo, že terapeutické makromolekuly a peptidy podléhají degradaci a denaturaci, jsou-li vystaveny extrémním hodnotám pH anebo teple, a mohou ztratit svoji farmakologickou účinnost. Na tyto okolnosti se tedy nemusí vztahovat toxikologické vyhodnocení.
- 10.6.2 Pokud není možné provést zkoušky na rezidua konkrétního přípravku, lze zvolit jiné reprezentativní parametry, jako např. celkový organický uhlík (TOC) a vodivost.
- 10.7 Při přípravě protokolů validace čištění je nutno zohlednit riziko, které představuje mikrobiální kontaminace a kontaminace endotoxiny.
- 10.8 Vliv doby od výroby do čištění a doby od čištění do použití je třeba zohlednit při stanovení doby, po kterou je zařízení ve znečištěném/čistém stavu pro účely procesu čištění.
- 10.9 Kde probíhá kampaňová výroba, je třeba brát v úvahu snadnost vyčištění na konci kampaně, přičemž postupy validace čištění mají vycházet z maximální délky kampaně (v čase a/nebo počtu šarží).
- 10.10 Tam, kde se uplatňuje přístup „nejhoršího případu“ jako model validace čištění, je třeba poskytnout vědecké odůvodnění výběru přípravku nejhoršího případu a vliv nových přípravků na posuzované pracoviště. Kritéria pro stanovení nejhoršího případu mohou zahrnovat rozpustnost, čistitelnost, toxicitu a sílu.
- 10.11 Protokoly validace čištění mají uvádět (přímo nebo formou odkazu) místa, z nichž je třeba odebírat vzorky, odůvodnění výběru těchto míst a definovat akceptační kritéria.
- 10.12 Odběr vzorků má probíhat formou otěru a/nebo oplachu či jinými prostředky v závislosti na výrobním zařízení. Materiály pro odběr vzorků a metody odběru nesmějí ovlivnit výsledek. Výtěžnost by měla prokázat, že je možné odebrat vzorek ze všech materiálů, přicházejících do styku s produktem i se všemi použitými vzorkovacími metodami.
- 10.13 Postup čištění je třeba opakovat tolikrát, kolikrát je to vhodné podle posouzení rizik, přičemž musí být splněna akceptační kritéria, aby bylo možno prokázat, že metoda čištění je validována.
- 10.14 Tam, kde je proces čištění neúčinný nebo není pro určitá zařízení vhodný, je třeba pro každý přípravek používat vyhrazené zařízení nebo uplatnit jiná vhodná opatření, jak je uvedeno v kapitolách 3 a 5 EudraLex, sv. 4, část I.
- 10.15 Tam, kde se provádí ruční čištění zařízení, je zvláště důležité potvrzovat účinnost ručního procesu v odůvodněných intervalech.

¹ 1 Viz pokyn EMA „Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities“

11. ŘÍZENÍ ZMĚN

- 11.1 Řízení změn představuje důležitou součást řízení znalostí a je třeba ji uplatňovat v rámci farmaceutického systému jakosti.
- 11.2 Mají být zavedeny písemné postupy, které popisují kroky, jež je třeba podniknout, pokud je navržena plánovaná změna ve výchozí surovině, složce přípravku, procesu, zařízení, prostorách, sortimentu produktů, způsobu výroby nebo zkoušení, velikosti šarže, design space nebo jakákoliv jiná změna během životního cyklu, která může ovlivnit jakost přípravku nebo reprodukovatelnost.
- 11.3 Tam, kde se používá koncept „design space“, je třeba zvážit vliv na změny v design space oproti registrovanému stavu podle rozhodnutí o registraci a je třeba zvážit potřebu jakýchkoliv regulačních kroků.
- 11.4 Řízení rizik jakosti se používá pro hodnocení plánovaných změn s cílem stanovit potencionální dopad na jakost přípravku, farmaceutické systémy jakosti, dokumentaci, validaci, stav registrace, kalibraci, údržbu a na veškeré další systémy, aby se zabránilo vzniku nechtěných důsledků a bylo možno naplánovat veškeré nezbytné činnosti validace procesů, ověření nebo rekvalifikace.
- 11.5 Změny musejí autorizovat a schválit oprávněné osoby nebo pracovníci v relevantních funkcích podle farmaceutického systému jakosti.
- 11.6 Podpurná data, např. kopie dokumentů, je třeba přezkoumat, aby se potvrdilo, že dopad změny byl prokázán před konečným schválením.
- 11.7 Po implementaci, případně podle potřeby, je třeba vyhodnotit efektivitu změny, aby se potvrdila úspěšnost změny.

12. REJSTŘÍK

Definice pojmů vztahujících se ke kvalifikaci a validaci, které nejsou uvedeny v ostatních částech aktuálního EudraLex, sv. 4, jsou uvedeny níže.

Přístup „bracketing“ (Bracketing approach). Přístup k validaci vycházející z vědeckého základu a zohlednění rizik, podle něž se v procesu validace zkoušejí pouze šarže v nejzazších bodech určitých předem stanovených odůvodněných faktorů návrhu, jako je např. síla, velikost šarže a/nebo velikost balení. Tento koncept předpokládá, že validace jakýchkoliv středních úrovní je představována validací nejzazších bodů. Tam, kde se má validovat škála sil, lze uplatnit bracketing, jestliže jsou síly identické nebo se velmi blíží složením, např. u řady tablet lisovaných s různou hmotností a podobnou základní granulací nebo sortiment tobolek vyráběných plněním různých hmotností téhož základního složení do pouzder kapslí různých velikostí. Bracketing lze aplikovat na různé velikosti nádob nebo různá množství plněná do nádob se stejným systémem uzavírání.

Řízení změn (Change Control). Formální systém, podle něhož kvalifikovaní zástupci z vhodných oborů přezkoumávají navržené nebo skutečné změny, které by mohly mít vliv na validovaný stav prostor, systémů, zařízení nebo procesů. Záměrem je stanovit potřebné kroky k zajištění a dokumentaci toho, že systém i nadále zachovává validovaný stav.

Validace čištění (Cleaning Validation). Validace čištění je zdokumentovaný průkaz toho, že schválený postup čištění reprodukovatelně odstraní předchozí přípravek nebo čisticí prostředky používané v zařízení pod vědecky stanovenou maximální přípustnou úroveň.

Ověření čištění (Cleaning verification). Shromažďování průkazů prostřednictvím chemické analýzy po každé šarži/kampani s cílem prokázat, že rezidua předchozího přípravku nebo čisticích prostředků byla snížena pod vědecky stanovenou maximální přípustnou úroveň.

Konkurentní (souběžná) validace (Concurrent Validation). Validace prováděná za výjimečných okolností, zdůvodněná na základě významného přínosu pro pacienta, kdy se činnosti podle protokolu validace uskutečňují v souběhu s uváděním validačních šarží na trh.

Průběžné ověřování procesu (Continuous process verification). Alternativní přístup k validaci procesů, při němž se provedení výrobního procesu kontinuálně sleduje a vyhodnocuje. (ICH Q8)

Kontrolní strategie (Control Strategy). Plánovaný soubor kontrol odvozených od aktuálního chápání přípravku a procesu, který zajišťuje provedení procesu a jakost přípravku. Kontroly mohou zahrnovat parametry a atributy související s léčivou látkou a materiály a složkami léčivého přípravku, provozní podmínky prostor a zařízení, mezioperační průběžné provozní kontroly, specifikace konečného přípravku a související metody a četnost sledování a kontrol. (ICH Q10)

Kritický procesní parametr (Critical process parameter, CPP). Procesní parametr, jehož variabilita má vliv na kritický atribut jakosti, a tudíž je třeba jej sledovat nebo kontrolovat, aby se zajistilo, že proces produkuje požadovanou jakost. (ICH Q8)

Kritický atribut jakosti (Critical quality attribute, CQA). Fyzikální, chemická, biologická nebo mikrobiologická vlastnost či charakteristika, která musí odpovídat schválenému limitu, rozmezí nebo rozložení, aby se zajistila požadovaná jakost přípravku. (ICH Q8)

Kvalifikace návrhu (Design qualification, DQ). Zdokumentované ověření toho, že návrh prostor, systémů a zařízení vyhovuje zamýšlenému účelu.

Design Space. Multidimenzionální kombinace a interakce vstupních proměnných, např. atributů materiálů a procesních parametrů, u nichž bylo prokázáno, že poskytují zajištění jakosti. Práce v rámci design space se nepovažuje za změnu. Vybočení z design space se považuje za změnu a obvykle je podnětem pro zahájení regulačního změnového procesu po schválení. Design space navrhuje žadatel a podléhá regulačnímu posouzení a schválení. (ICH Q8)

Instalační kvalifikace (Installation Qualification, IQ). Zdokumentované ověření toho, že prostory, systémy a zařízení, tak jak jsou instalovány nebo upraveny, vyhovují schválenému návrhu a doporučením výrobce.

Řízení znalostí (Knowledge management). Systematický přístup k získávání, analýze, uchovávání a šíření informací. (ICH Q10)

Životní cyklus (Lifecycle). Všechny fáze existence přípravku, zařízení nebo prostor, od počátečního vývoje nebo užívání až po vyřazení.

Průběžné ověřování procesu (Ongoing Process Verification, jinak též Continued Process Verification). Zdokumentovaný průkaz toho, že proces zůstává pod kontrolou v průběhu komerční výroby.

Operační kvalifikace (Operational Qualification, OQ). Zdokumentované ověření toho, že prostory, systémy a zařízení v podobě, v níž jsou instalovány nebo upraveny, pracují tak, jak je zamýšleno, a to v celém předpokládaném operačním rozsahu.

Procesní kvalifikace (Performance Qualification, PQ). Zdokumentované ověření toho, že systémy a zařízení mohou účinně a reprodukovatelně pracovat podle schváleného výrobního postupu a specifikací přípravku.

Validace procesů (Process Validation). Zdokumentované ověření toho, že proces provozovaný v rámci stanovených parametrů může účinně a reprodukovatelně vyrábět léčivý přípravek splňující předem stanovené specifikace a atributy jakosti.

Realizace přípravku (Product realisation). Dosažení přípravku s atributy jakosti potřebnými pro splnění očekávání pacientů, zdravotníků a regulačních orgánů a interních klientských požadavků. (ICH Q10)

Prospektivní validace (Prospective Validation). Validace prováděná před rutinní výrobou přípravků vyráběných za účelem prodeje.

Quality by design. Systematický přístup, který začíná předem stanovenými cíli a zdůrazňuje pochopení přípravku a procesu a kontroly procesu vycházející ze solidního vědeckého základu a řízení rizik jakosti.

Řízení rizik jakosti (Quality risk management). Systematický proces posuzování, kontrol, komunikace a přehodnocování rizik jakosti v průběhu celého životního cyklu. (ICH Q9)

Simulovaná činidla (Simulated agents). Materiál, který blízce napodobuje fyzikální a pokud možno chemickou charakteristiku, např. viskozitu, velikost částic, pH apod. validovaného přípravku.

Stav kontroly (State of control). Stav, kdy soubor kontrol důsledně poskytuje zajištění přijatelného provedení procesu a jakosti přípravku.

Tradiční přístup (Traditional approach). Přístup k vývoji přípravku, kdy jsou definovány stanovené body a operační rozmezí pro procesní parametry s cílem zajistit reprodukovatelnost.

Nejhorší případ (Worst Case). Podmínka nebo soubor podmínek obsahujících horní a dolní provozní limity 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 přípravku či procesu.

Specifikace uživatelských požadavků (User requirements Specification, URS). Soubor vlastnických, uživatelských a technických požadavků nezbytných a dostatečných pro vytvoření proveditelného návrhu splňujícího účel systému.