

Berényi Vilmos

Validálások és kvalifikálások jogi és módszertani változásai

• vegyész, analitikai kémiai szakmérnök
 • akkreditált minőségügyi rendszermenedzser
 • regisztrált vezető felülvizsgáló

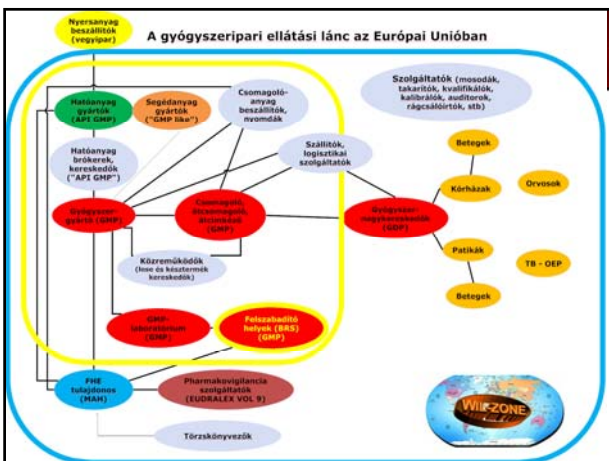
E-mail: info@wil-zone.hu
berenyi@gmail.com
 Mobil: 06-70-327-91-78
www.wil-zone.hu
www.validalas.eu



WIL-ZONE Tanácsadó Iroda

- Minőségügyi (ISO 9001) rendszerek
- **GMP**, GLP, GDP, GACP
- **Validálások, kvalifikálások, tesztelés**
- **Kockázatelemzés**
- Akkreditált laborok felkészítése, ISO 17025
- KIR, IBIR, MEBIR
- Vezetési és szervezetfejlesztési tanácsadás
- Projektfelügyelet
- Statisztika, SPC, minőségtechnikák
- **Audit, átvilágítás, felülvizsgálat, inspekción**

2



Mit validálunk?

- Gyártási folyamatot ☹
- Tisztítási eljárást ☹
- Analitikai módszert ☹
- Számítógépes rendszert ☹
- Készüléket, részrendszert ☹
 - (minősítjük, kvalifikáljuk)
- **Csomagolás**
- **Szállítás**
- Műszert???
- Beszállítót ???
- Terméket ???
- Személyt ???

minősítjük, akkreditál(tat)juk, tanúsít(tat)juk, jellemezzük értékeljük...

Intézkedés, amely igazolja, hogy valamely eljárás, folyamat, berendezés, anyag, tevékenység vagy rendszer ténylegesen a várt eredményekhez vezet
 •A forgalmazási folyamatok valamennyi kritikus lépését és a jelentős változásokat adott esetben validálni kell.
 •azonosítani kell, hogy mely kulcsfontosságú berendezés minősítése és/vagy mely kulcsfontosságú folyamat validálása szükséges
 •A minősítő és/vagy validáló tevékenységek (például tárolás, komissiózás) hatályát és alkalmazási körét dokumentált kockázatkezelési megközelítés alkalmazásával kell meghatározni.

Mit kvalifikálunk...?

- Létesítmények
- Standard gyártó rendszerek (sterilizálás, töltés, tablettázás)
- Standard vizsgáló rendszerek (HPLC, UPLC, GC, FTIR, UV-VIS), laboratóriumi berendezések
- **Egyedi rendszerek**
- Kiszolgáló rendszerek (HVAC, víz, tároló terek, gőz, sűrített levegő)
- PLC-vel vezérelt rendszerek, számítógépesített rendszerek

5

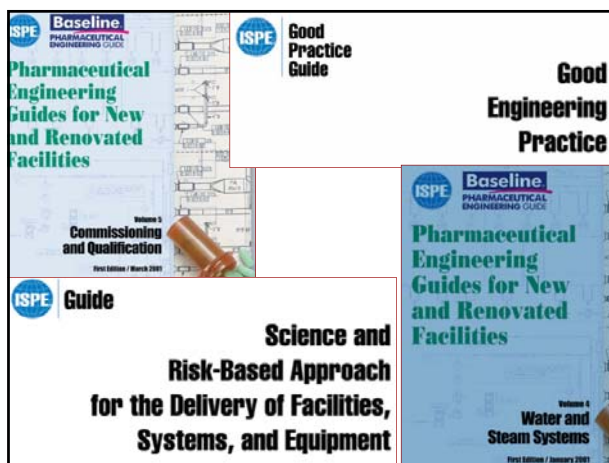
Kalibrálás

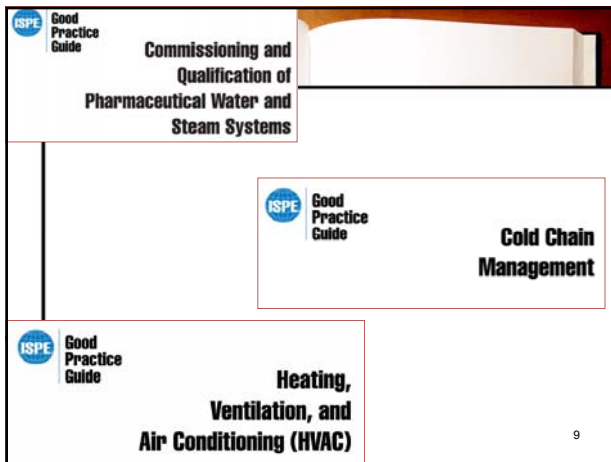
- **Kalibrálás (Calibration)**
Annak bizonyítása, hogy egy adott **műszer**, a referencia, visszavezethető standard megfelelő méréstartományban szolgáltatott eredményeihez viszonyítva meghatározott határértékeken belüli eredményeket szolgáltat.
- **Kalibrálás (Calibration)**
Annak meghatározása, hogy egy adott **műszer**, a referencia, visszavezethető standard megfelelő méréstartományban szolgáltatott eredményeihez viszonyítva milyen eredményeket szolgáltat.

6

Mi írja elő?

- GMP
- ISO 17025
- GLP (minőségbiztosítási program)
 - csak számítógépes rendszerekre...
 - csak hitelesítés/kalibrálás/karbantartás
- GDP
- Gyógyszerkönyvek (PhEur ☺, USP ☺)
 - in vitro dissolution test equipment
 - 5.1.6. Alternative methods for control of microbiological quality
- (auditorok...)
- Helyes Mérnöki Gyakorlat (GEP) és a józan ész... ☺





Ki végzi?

- Gyártó
- Forgalmazó
- (Akkreditált) vizsgáló/kalibráló laboratórium/szervezet
 - Kvalifikálás (0/403), kvalifikációs vizsgálat (1/403)
- Felhasználó
- Harmadik fél (mérnökiroda, tanácsadó, fővállalkozó)
- SME
- **Mindig a felhasználó a felelős!** (QC, gyártásvezető megosztott feladatai között)

10

Mi a követelmény?

- Gyártói
- Jogszabályi (pl. mérlegek)
- Szabványos (pl. pipetták)
- Felhasználói
- GMP – csak részleges
- Egyedi (új rendszerek esetében)
- Gyártási specifikációból, mérési bizonytalanságból számolt
- Kockázatelemzés alapján...
- **Következésképpen, egyértelműen dokumentált és jóváhagyott**

11

Mikor végezzük?

- Új rendszerek telepítése közben/után
- **Új technológiák létrehozása során**
- Régi rendszerek felmérésekor (diagnosztika)
- Újraindításkor
- Jelentős változások esetén
- Telepítés, áthelyezés, felújítás, upgrade során
- Időszakosan, terv szerint („rendszerint” és „időnként”)
- **Karbantartás után?**
- Új berendezésre/technológiára gyakrabban vagy ritkábban?

12

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember

- A létesítmények, berendezések, folyamatok **jelentős változtatásait**, melyek a termék minőségére hatást gyakorolhatnak validálni kell.
- **kockázatbecslés** a validálás alkalmazási területéhez és mértékéhez
- **Jóváhagyott terv (protokoll)**
- **Jelentés** (minősítéssel, érvényességgel)
- **Eltérések** vizsgálása
- **Címkézés, „felszabadítás”**

13

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember

- **DQ Tervezési minősítés (Design Qualification)**
 - A tervezés GMP megfelelése
 - Igények (specifikáció, ajánlat, tender)
 - Tervek (basic design, kiviteli, megvalósulási)
- **IQ Telepítés minősítése (Installation Qualification)**
 - Telepítésre, közműkapcsolatokra, beépített műszerekre és egységekre, anyagi tulajdonságokra, csatolt dokumentációra, képzésre, karbantartásra vonatkozó igazolások, adatok, információk
 - Szoftveres információk, igazolások

14

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember

- **OQ Működés minősítése (Operational Qualification)**
 - Funkcionális és moduláris tesztek, működési tartomány, alapvető karakterisztikák, stressz tesztek, üres tesztek
 - Blackout tesztek
- **PQ Teljesítmény minősítés (Performance Qualification)**
 - Integrált tesztek
 - Teljes tesztek, ismétlések, hosszú távú tesztek
 - Próbaműködés
- **OQ és PQ összeolvadása**

15

A legfrissebb előírások - EU

- 2015. október 1 - Annex 15 Qualification and validation (16 vs 11 oldal)
 - "justified and documented" risk analysis több helyen is!
 - "Validation planning" >>> "Organisation and Planning for Qualification and Validation" (Life cycle)
 - "ongoing validation strategy" (Retrospektív validálás nem elfogadható többé...!)
 - "good documentation practices", "knowledge management", „validation life cycle"
 - **URS** (szükséges a DQ-ban igazolni)
 - **FAT + SAT** tesztek (nem kötelező az ismétlés!), **IOQ**
 - Requalification fejezet az in-use equipment qualification helyett

16

A legfrissebb előírások - EU

- site transfers and ongoing process verification
- verification of transportation
- validation of packaging (primer és szekunder is!)
- validation of utilities - szezonális megfontolások!
- Bracketing, Critical process parameter (CPP), Critical quality attribute (CQA)
- EMA guide:
 - Traditional process validation
 - Continuous process verification
 - Hybrid approach
 - Design space verification
 - Standard/non-standard processes

17

URS elkészítése

- URS – FS
- Hardver igények
 - anyagi jellemzők, méretek, tömeg
 - tartományok, kritikus paraméterek, műszerezettség
 - feliratozás
- Szoftver igények
 - működés
 - minőségbiztosítás
- Folyamat igények
 - működés, tisztítás, karbantartás
 - ellenőrzés, riasztó és mérő alrendszerek
 - dokumentálás, utasítások

18

- Requirements should be sufficient and appropriate:
 - **Specific**
 - **Measurable**
 - **Achievable**
 - **Realistic**
 - **Testable**
- Specific enough for testing and checking:
 - **unambiguous**
 - **clear**
 - **precise**
 - **self-contained**
- *mandatory (high),*
- *beneficial (medium)*
- *nice to have (low)*

URS elkészítése

- operational requirements
- functional requirements
- data requirements
- technical requirements
- interface requirements
- environment requirements
- performance requirements
- availability requirements
- security requirements
- maintenance requirements
- regulatory requirements
- migration of any electronic data
- constraints to be observed
- life cycle requirements

20

Hatás és kockázatelemzés

- Kritikuság-elemzés kérdőíves formában (Y/N)
- Kockázatelemzés – mit tesztlünk?
 - emberi hiba
 - dokumentációs hiba
 - karbantartási hiba
 - infrastruktúrát érintő elégtelenség (pl. áramkimaradás, stb.)

21

Hatáselemzés, „direct impact”

- **The system** has direct contact with the product (e.g., air quality)
- The system provides an excipient, or produces an ingredient or solvent (e.g., water for injection)
- The system is used in cleaning or sterilizing (e.g., Clean Steam)
- The system preserves product status (e.g., Nitrogen)
- The system produces data which is used to accept or reject product (e.g., Electronic Batch Record System, or critical process parameter chart recorder)
- The system is a process control system (e.g., PLC, DCS) that may affect product quality and there is no system for independent verification of control system performance in place

22

Component Criticality Assessment

- **the component** is used to demonstrate compliance with the registered process
- the normal operation or control of the component has a direct effect on product quality
- failure or alarm of the component will have a direct effect on product quality or efficacy
- information from this component is recorded as part of the batch record, lot release data, or other GMP documentation
- has direct contact with product or product components
- controls critical process elements that may affect product quality, without independent verification of the control system performance
- is used to create or preserve a critical status of a system

23

A FAT: gyártói előzetes minősítés

- Konstrukció-validálás
- Tervzsűri
- A FAT a gyártó vagy a fővállalkozó telephelyén célszerű elvégezni, a kritikus paraméterek előzetes ellenőrzésére és a lehetséges hibalehetőségek kizárására.
- A FAT csökkenti a telepítés során bekövetkező esetleges hibák kockázatát
- A Gyártói előzetes minősítésről készült igazolást csatolni kell a kvalifikálási dokumentációhoz.

24

Enhanced Design Review (EDR)

- Design satisfies GMPs and other regulatory requirements
- Design meets Performance Criteria (User Requirements documents and FDS)
- Design considers Facility Airflow and Pressure Regimes
- Design considers Process Flow - potential for product contamination
- Design considers Personnel Flow
- Design considers Materials of Construction
- Design considers Cleaning

25

Enhanced Design Review (EDR)

- Design considers Reliability and Efficiency
- Design considers the requirements for Commissioning
- Design considers 'Constructability' and Installation of Equipment
- Design considers Maintenance and Access to 'quality critical' equipment and instrumentation
- Design considers Start-Up and Shut-Down Process
- Design considers Safety and Environmental Impact
- Design considers Degree of Innovation
- Design considers Use of "Standard" Solutions
- Design considers the Required Documentation is specified

26

Auditori elvárások, gyakori hibák

- Legyen jóváhagyott **protokoll** mindenki részéről
- Legyen **dokumentálva** minden eredmény, alapadat - A tevékenységek elvégzésével egy időben
- Minden **párhuzamos/ismétlés** legyen határon belül
- Legyen a **kronológia** megfelelő
- Az **alapadatok** is legyenek visszakereshetők
- Az **eltérések** legyenek vizsgálva, újra tesztelve
- Határozott és egyértelmű **döntések** szülessenek
- A készüléken legyen **címke**, ami elárulja a kvalifikáltsági állapotát

27

Auditori elvárások, gyakori hibák

- A **standard** legyen visszakereshető, nyomon követhető (származás, tárolás, lejárat)
- A kvalifikálás során is tartsák be a szabályokat
- A **számolások** legyenek ellenőrzöttek
- A felhasznált **műszerek** legyenek kalibráltak
- Üres cellák
- Kerekítés
- Felhasználói ellenőrzés, aláírások (oldal, fejezet, Q)
- Mellékletek – integrált dokumentáció vs „megfelelőség-értékelő ellenőrző lista”
- Gépnapló

28

IQ – dokumentáció keresztellenőrzés

A dokumentáció kötelező tartalmi elemei:

- Általános műszaki leírás
- A berendezés feladata
- Műszaki adatok
- Részegységek felépítése működése
- Vezérlőszekrény
- Tartalék alkatrészek jegyzéke
- Gépátvétel
- Üzembehelyezési utasítás
- Kezelési utasítás
- Karbantartás, hibajavítás
- Tisztítási utasítás
- Biztonságtechnikai utasítás
- Összeállítási rajz
- Tervezői nyilatkozat

A kivitelezés - szoftver

- Szoftver **telepítés** megfelelő
- Szoftver **rendszerleírás** megfelelő, rendelkezésre áll
- A gyártó ajánlásainak és előírásainak megfelelő **hardver** környezet
- Szoftver fájlok listája, illetve **telepítőlemez** rendelkezésre áll
- Szoftver **verziók** azonosítása
- Rendszer biztonsági mentés (**master disc**) átadva
- Szoftver **forráskód** elérhetőség
- A fenti verziójú szoftverekhez **kezelői kézikönyv** elfogadva
- A rendszer **betöltése** telepítéskor ellenőrizve, nincs hibaüzenet
- Rendszer **önellenőrzés** megfelelő
- Magyar, vagy angol nyelvű **interfészek** minden ablakban
- **Licenszek**
- A kezelőfelület átlagos reakcióideje, érintőképernyő érzékenység, kezelőfelületi funkciók, jelzések, jogosultsági szintek, jelszókezelés
- **Szoftver validálás, helyszíni kvalifikálás** - Szoftver Megfelelőségi Nyilatkozat

Előírások - US

- 21 CFR 211 (US GMP)
- „it shall be routinely calibrated, **inspected**, or **checked** according to a written program designed to assure proper performance”
- Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application
- Process Validation: General Principles and Practices January 2011
 - **Process Design**,
 - **Process Qualification (Design of a Facility and Qualification of Utilities and Equipment + PPQ) QC unit**
 - **Continued Process Verification**

31

Table 1. Timing, Applicability, and Activities for Each Phase of Analytical Instrument Qualification*

Design Qualification	Installation Qualification	Operational Qualification	Performance Qualification
Timing and Applicability			
Prior to purchase of a new model of instrument	At installation of each instrument (new, old, or existing unqualified)	After installation or major repair of each instrument	Periodically at specified intervals for each instrument
Activities			
Assurance of manufacturer's DQ	Description	↔ Fixed parameters	Preventive maintenance and repairs
Assurance of adequate support availability from manufacturer	Instrument delivery		Establish practices to address operation, calibration, maintenance, and change control
Instrument's fitness for use in laboratory	Utilities/facility	↔ Environment	
	Assembly and installation		
	Network and data storage	↔ Secure data storage, backup, and archive	
	Installation verification	↔ Instrument function tests	↔ Performance checks

* Activities under each phase are usually performed as given in the table. However, in some cases, it may be more appropriate to perform or combine a given activity with another phase. Such activities spanning more than one qualification phase are shown as connected by double arrows. If an activity listed under a given phase is performed under another phase, it is not necessary to repeat the activity under the phase where the activity is listed. Performing the activity is far more important than the phase under which the activity is performed.

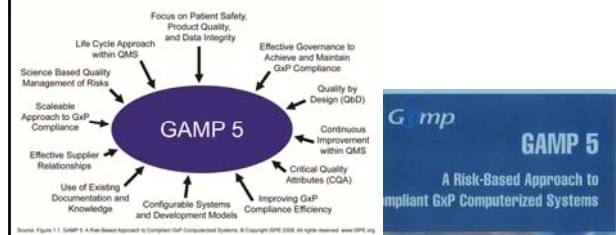
Előírások - USP

- Users are ultimately responsible for instrument operations and data quality.
- Users should also be responsible for qualifying their instruments because their training and expertise in the use of instruments make them the best-qualified group to design the instrument test(s) and specification(s) necessary for successful AIQ
- Quality personnel are responsible for assuring that the AIQ process meets compliance requirements, that processes are being followed, and that the intended use of the equipment is supported by valid and documented data
- Manufacturers and developers are responsible for DQ when designing the instrument

33

PLC-k, szoftverek kvalifikálása

- „PLC or other controller may be an integrated part of process equipment, and verification of correct operation forms part of the overall verification of the integrated equipment. In such cases, detailed analysis of categories of individual components may not be required”



PLC-k kvalifikálása, GAMP

- **Category 1 - Infrastructure Software**
„should be controlled and managed” Infrastructure is qualified but not validated. The validation is performed on the hosted application not on the infrastructure
 - operating systems, database managers, programming languages, middleware, ladder logic interpreters, statistical programming tools, and spreadsheet packages
 - batch job scheduling tools, security software, anti-virus , and configuration management tools
- **Category 3 - Non-Configured Products OTS, COTS**
„satisfactory supplier and risk assessments a simple approach consisting of one level of specification and verification is typically applicable” – single test phase, FS, DS not required. Configuration management should be applied. **PLC-HMI**

35

PLC-k kvalifikálása, GAMP

- **Category 4 – Configurable/Configured Products**
(Excel Spreadsheet, LIMS, ERP, CRM)
„three levels of specification and verification is typical”
full life cycle approach, supplier assessment, QMS, risk-based testing, compliance SOP procedures managing data
- **Category 5 – Custom/Bespoke Applications**
spreadsheet macro
full life cycle approach +
supplier audit
FS, DS, structural testing
design and source code review

36

Table 4.1: Relationship between Traditional Qualification Terminology and GAMP 5 Activities

Traditional Term	Description	GAMP 5 Verification Activity
Design Qualification (DQ)	Documented verification that the proposed design of facilities, systems, and equipment is suitable for the intended purpose.	Design review (See Section 4.2.5 of this Guide for further details)
Installation Qualification (IQ)	Documented verification that a system is installed according to written and pre-approved specifications.	Checking, testing, or other verification to demonstrate correct: <ul style="list-style-type: none"> • installation of software and hardware • configuration of software and hardware (See Appendix D5 for details)
Operational Qualification (OQ)	Documented verification that a system operates according to written and pre-approved specifications throughout specified operating ranges.	Testing or other verification of the system against specifications to demonstrate correct operation of functionality that supports the specific business process throughout all specified operating ranges. (See Appendix D5 for details)
Performance Qualification (PQ)	Documented verification that a system is capable of performing the activities of the processes it is required to perform, according to written and pre-approved specifications, within the scope of the business process and operating environment.	Testing or other verification of the system to demonstrate fitness for intended use and to allow acceptance of the system against specified requirements. (See Appendix D5 for details)

- For a typical **Category 3 system**
 - **requirements testing** for installation and configuration
 - „tests are executed to demonstrate fitness for Intended use and to allow acceptance of the system against user requirements. There is typically no need for further testing to demonstrate correct operation of standard functionality of the product.”
- For a typical **Category 4 system**
 - **configuration testing**,
 - „testing of installation may occur at any of the testing levels depending on the project.”
- For a typical **Category 5 system**
 - **module testing, integration testing and functional testing**, and „may be supplemented by pre-delivery testing.”