

Berényi Vilmos

GMP Akadémia

Berendezések és rendszerek GMP-kvalifikálása



- 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

A programról...

- kvalifikálási nevezéktan az európai és amerikai szabályozásban
- auditori elvárások; gyakori típushibák a kvalifikálással kapcsolatban
- a megfelelő GMP-dokumentálás; buktatók a kvalifikálások során; protokollok, SOP-k
- viselkedés a tisztatéri területeken
- a berendezések életciklusának részei minőségbiztosítási szempontból
- URS elkészítése; a FAT-tesztek elvégzése, szerepe, jelentősége
- az installálás minősítése, az IQ szerepe, részei, jelentősége és buktatói; a papírmunka és a valóság

A programról... (2)

- a moduláris tesztek, OQ; metrológiai jellemzők, kalibrálás
- a rendszertesztek, a PQ és a PV elvégzése, szerepe a validálási életciklusban
- kvalifikálási és verifikálási standardok kezelése
- minősítési és megfelelés-szabályozási módszertan
- rendszerauditok, felülvizsgálatok
- változtatások, eltérések, deviációk, OOS-ek a kvalifikálás során
- számítógépes rendszerek, vezérlő és adattároló modulok; PLC-k kvalifikálása, GAMP
- speciális rendszerek kvalifikálása

4

Mi ez az egész?

- „Kvalifikálás”
- „Verifikálás”
- „Rendszervalidálás”
- „Kalibrálás”, „hitelesítés”
- „Standardizálás”
- „Minősítés”
- „Tesztelés”
- „Ellenőrzés”
- „Metrológiai konfirmálás”

5

Mi ez az egész?

- **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

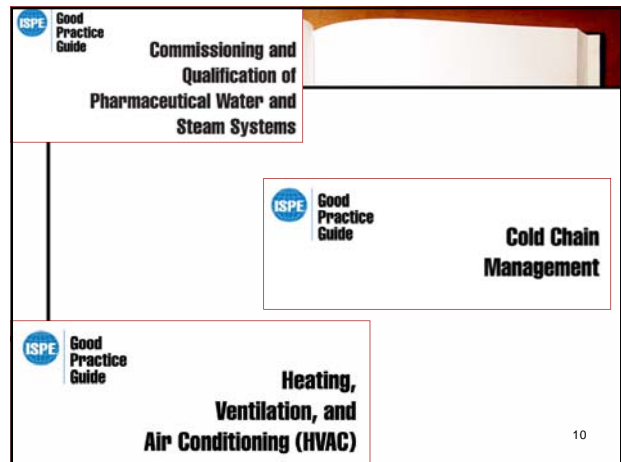
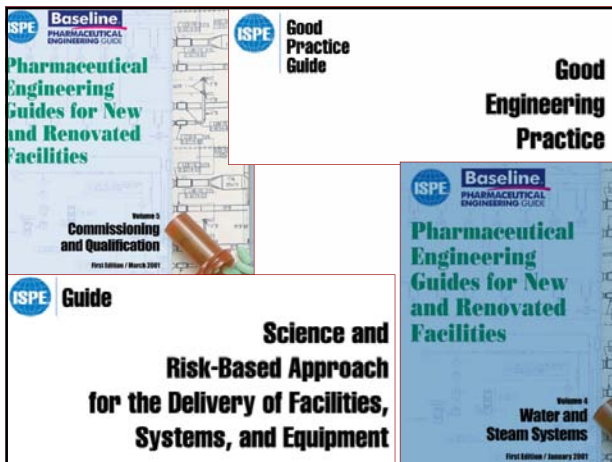
Mire vonatkozik ez az egész?

- 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

7

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)

11

Mi a követelmény?

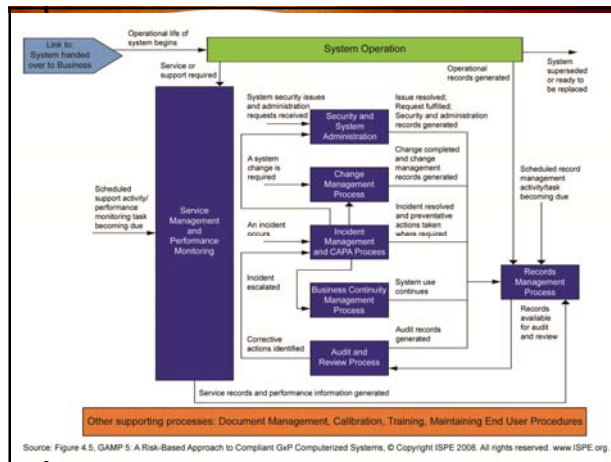
- Gyártói
- Jogszabályi (pl. mérlegek)
- Szabványos (pl. pipetták)
- Felhasználói
- GMP – csak részleges
- Egyedi (új rendszerek esetében)
- Gyártási specifikációból, mérési bizonytalanságból számolt
- Kockázatelemzés alapján...
- **Következétesen, egyértelműen dokumentált és jóváhagyott**

12

Mikor végezzük?

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

13



Előírások – ISO 17025 5.5

- A berendezésnek és a hozzá tartozó szoftvernek **képesnek kell lennie a szükséges pontosság elérésére**, és meg kell felelnie a szóban forgó vizsgálatokkal és/vagy kalibrálásokkal kapcsolatos előírásoknak.
- A berendezéseket **üzembe helyezésük előtt kalibrálni kell, vagy ellenőrizni kell** abból a célból, hogy megállapítsák, kielégítik-e a laboratóriumban előírt követelményeket, és megfelelnek-e a rájuk vonatkozó szabvány követelményeinek.
- A berendezéseket használat előtt ellenőrizni és/vagy kalibrálni kell.
- Minden berendezést **címkével kell ellátni**, kódolni kell, vagy más módon kell azonosítani a kalibrálási állapotot, beleértve az utolsó kalibrálás időpontját és az újrakalibrálás idejét vagy azt az időpontot, amikor a kritériumok szerint a kalibrálás érvényessége lejár, és új kalibrálás esedékes

15

Előírások – ISO 17025 5.5

- „Ha a berendezés kalibrált állapotában való **bizalom fenntartásához közbenső ellenőrzések is szükségesek, akkor ezeket az ellenőrzéseket meghatározott eljárás szerint kell elvégezni.**”
- DQ, IQ, OQ és PQ fogalom nem létezik!
- Akkreditált vizsgáló és kalibráló laboratóriumok részt vehetnek kvalifikálási munkában (de az akkreditálás nem kötelező!)
- Az akkreditáció nem általános, hanem adott helyszíni/laboratóriumi vizsgálatokra szól, adott mátrix/környezet/mérési képesség mellett

16

Előírások – EU GMP

- **EudraLex** - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines
 - PQR követelmény
 - QC és gyártás vezetőjének, mint kulcsembereknek a felelőssége
 - kötelező dokumentálás „Validation and qualification of processes, equipment and systems”
- **EDQM PA/PH/OMCL (08) 73 2R QUALIFICATION OF EQUIPMENT - CORE DOCUMENT**
- EMA Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions 27 February 2014

17

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember

- A **létesítmények, berendezések, folyamatok jelentős változtatásait**, melyek a termék minőségére hatást gyakorolhatnak validálni kell.
- Ahhoz, hogy a validálás alkalmazási területét és mértékét meghatározzák, **kockázatbecslést** kell alkalmazni.
- Írott **tervet (protokollt)** kell készíteni, mely tartalmazza a kvalifikálás és validálás folyamatát.
 - A terveket felül kell vizsgálni és jóvá kell hagyni.
 - A validálási tervnek tartalmaznia kell a kritikus lépéseket és az elfogadhatósági határértékeket.

18

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember

- **Jelentést** kell készíteni, melyben az eredményeket összegzik, utalva a kvalifikálás és/vagy validálási tervekre.
- Minden **eltérést**, a következtetések levonásával együtt fel kell jegyezni, beleértve a **hiányosságok** pótlására irányuló javaslatokat is.
- Egy megfelelő kvalifikálás végrehajtását követően a kvalifikálásban vagy validálásban következő lépéshez szükséges hivatalos **felszabadítás** formája írásos jóváhagyás legyen.

19

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember DQ

- **Tervezési kvalifikálás (Design Qualification)**
- Dokumentált igazolása annak, hogy a létesítmények, berendezések, vagy rendszerek előterjesztett műszaki tervei alkalmasak a tervezett célokra
- Az új létesítmények, rendszerek, vagy berendezések validálásának első lépése a tervezés kvalifikálás kell legyen.
- A tervezés GMP megfelelőségét bizonyítani és dokumentálni kell.
- URS meghatározása (specifikáció, ajánlat, megrendelés, tender)
- **Tervek** (basic design, kiviteli, megvalósulási)

20

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember IQ

- **Telepítési kvalifikálás (Installation Qualification)**
- Dokumentált igazolása annak, hogy a rendszerek megfelelnek a jóváhagyott műszaki terveknek, a gyártói ajánlásoknak és/vagy a felhasználói követelményeknek
- A telepítési kvalifikálást új, vagy átalakított létesítményeken, rendszereken és berendezéseken kell elvégezni. Minimum:
 - a) a berendezések, csővezetékek, kiszolgáló rendszerek, műszerek telepítését, amit az érvényes minőségi követelmények szerint ellenőriztek;
 - b) a gyártói ajánlások, felhasználói és karbantartási követelmények gyűjteményét és összevetését;
 - c) a kalibrációs követelményeket;
 - d) a szerkezeti anyagok tanúsítását.

21

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember OQ

- **Működési kvalifikálás (Operational Qualification)**
- Dokumentált igazolása annak, hogy a felszerelt, vagy módosított berendezések, vagy rendszerek az előírtaknak megfelelően működnek az előrelátható működési tartományokban
- Az IQ után kell következnie. Minimum tartalmaznia kell:
 - a) olyan vizsgálatokat, amelyeket folyamatok, rendszerek és a berendezések ismeretében fejlesztettek ki,
 - b) olyan vizsgálatokat, melyek az alsó és felső határértéket felölelő körülményt vagy körülményeket is tartalmazzák, amelyeket olykor „legrosszabb eset”-nek (worst case) is neveznek.

22

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember OQ

- **Működési kvalifikálás (Operational Qualification)**
- Sikeres végrehajtása nyomán véglegesítendő a kalibrálási, kezelési és a tisztítási eljárásokra, a dolgozók betanítására és a megelőző karbantartásra vonatkozó követelmények. Ez lehetővé teszi a létesítmények, a rendszerek és a berendezések hivatalos „felszabadítását”.
- Moduláris mérések, tesztek
- Stressz tesztek

23

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember PQ

- **Üzemelési kvalifikálás (Performance Qualification)**
- Dokumentált igazolása annak, hogy az egymással összekapcsolt berendezések és segédrendszerek képesek a jóváhagyott gyártási módszer és specifikációk alapján hatékony és reprodukálható teljesítmény nyújtására
- Az elvégzett és megfelelő OQ után következzen. Minimum:
 - a) olyan vizsgálatokat, amelyekben a gyártás során használt anyagokat, azok minősített helyettesítő anyagait, vagy szimulált terméket alkalmaznak, amelyeket folyamatok, létesítmények, rendszerek, vagy berendezések ismeretében fejlesztettek ki;
 - b) olyan vizsgálatokat, melyek az alsó és felső működési határértéket felölelő körülményt vagy körülményeket is tartalmazzák.
- „Ugyan az üzemelés kvalifikálás különálló tevékenységként van leírva, esetenként érdemes a működési kvalifikálással együtt elvégezni.”

Annex 15 Qualification and validation 2001. szeptember

- **Használatban lévő létesítmények, rendszerek és berendezések kvalifikálása**
 - A működő berendezések kritikus változóinak működési paramétereit és határértékeit igazoló és támogató bizonyítékoknak kell rendelkezésre állnia.
 - Ezt kiegészítve dokumentálni kell a kalibrálási, a tisztítási, a megelőző karbantartási és gyártási műveleteket, valamint a dolgozók betanításának műveleteit és az erről készült feljegyzéseket.

25

RECOMMENDATIONS ON

VALIDATION MASTER PLAN
INSTALLATION AND OPERATIONAL
QUALIFICATION
NON-STERILE PROCESS VALIDATION
CLEANING VALIDATION

- Process Validation or PV: the term Performance Qualification or PQ may be used also
- The term 'validation' is often assumed to encompass the elements of equipment qualification, both Installation Qualification and Operational Qualification, in addition to validation of the process itself.
- It is impossible to categorically define what and when qualification and validation are necessary, as manufacturing operations and facilities vary considerably in size and complexity

26

PIC IQ

- The installation of equipment, piping, services and instrumentation is undertaken and checked to engineering drawings Piping & Instrument Diagrams. (P&IDs) and Plant Functional Specifications developed during the project planning stage.
- During the project planning stage, IQ should involve the identification of all system elements, service conduits and gauges and the preparation of a documented record that all installed equipment satisfies the planned requirements.
- Identification and documenting of maintenance/calibration requirements for each installed item and the collection and collation of supplier operating and working instructions, maintenance and cleaning requirements, should form the minimum documentation for a satisfactory IQ

27

PIC OQ

- critical operating parameters
- critical variables
- operating ranges
- simulated products
- worst case
- stress testing

28

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

29

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!
- EMA guide:
 - Traditional process validation
 - Continuous process verification
 - Hybrid approach
 - Design space verification
 - Standard/non-standard processes

30

Előírások – EDQM

- [Qualification of Equipment \(core document\)](#)
PA/PH/OMCL (08) 73 2R (July 2011)
- **Level I. Selection of instruments and suppliers**
 - setting and documenting such specifications and decisions

Attribute (This list may be adapted if necessary)	Specifications	Benefits (Instrument/supplier)	Assessment	
			Pass	Fail
Technique				
Communication and data handling				
Interface RS232				
Data transfer to spread sheets				
Compatible with other hard- and software such as LIMS				
Safety				
Irradiation				
Explosion protection				
Documentation				
Manual (paper copy)				
Handling				
User language				
Service and maintenance				
Services offered				
Warranty				
Support				
Delivery (duration etc.)				
Installation (Service / Laboratory)				
Training (in-house / external courses)				

Előírások – EDQM

- [Qualification of Equipment \(core document\)](#)
PA/PH/OMCL (08) 73 2R (July 2011)
- **Level II. Installation and release for use**
 - the **OMCL should check** that it is received in good conditions, as ordered,
 - should monitor and document the installation process of the instrument in the selected environment.
 - the start up checks done by the supplier, followed by a full periodic check
 - the release for use shall be documented and authorised by the person responsible for the instrument.

Előírások – EDQM

- [Qualification of Equipment \(core document\)](#)
PA/PH/OMCL (08) 73 2R (July 2011)
- **Level II. Installation and release for use**
 - Conformity with order (instrument / material / documentation)
 - Check of damages
 - Check of required media supply (connections / environmental conditions)
 - Installation of instrument(s) including possible control modules
 - Performance of start-up checks and diagnosis functions

Előírások – EDQM

- [Qualification of Equipment \(core document\)](#)
- **Level III. Periodic and motivated instrument checks**
 - when instruments are installed or moved into a new environment a series of checks have to be carried out to verify the key performance parameters of the instrument avoiding additional contributory effects from the analytical method.
 - depending on the frequency of use and the experienced stability of the instrument this shall be repeated periodically.
 - the same verifications (or a relevant part of them) shall be carried out following events like significant repair or maintenance operations.
 - the **specifications** from the manufacturer of the instrument should be taken into account

Előírások – EDQM

- [Qualification of Equipment \(core document\)](#)
- **Level IV. In-use instrument checks**
 - During the day-to-day use of the instruments, checks are necessary to demonstrate continued evidence of satisfactory performance by the instrument itself and compliance with the system suitability criteria as defined in the applied analytical procedure for each product or group of products tested at this occasion.
 - SST, ellenőrző kártya

Előírások – EDQM

- [Annex 1: Qualification of HPLC Equipment](#) (July 2011)
- [Annex 2: Qualification of GC equipment](#) (October 2006)
- [Annex 3: Qualification of UV-Visible spectrophotometers](#) (December 2007) Level 1 is!
- [Annex 4: Qualification of IR spectrophotometers](#) (December 2007) Level 1 is!
- [Annex 5 Qualification of Automatic Titrators](#) 17/04/12
- [Annex 6: Qualification of piston pipettes](#) (July 2010)
- [Annex 7 Qualification of mass spectrometers](#) (July 2011)
- [Annex 8: Qualification of balances](#) (December 2013)

Előírások – EDQM

- [Validation of Computerised Systems - Core Document](#)
PA/PH/OMCL (08) 69 3R (July 2009)
- [Annex 1: Validation of computerised calculation systems: example of validation of in-house software](#)
PA/PH/OMCL (08) 87 2R Validation of Computerised Systems (July 2009)
- [Annex 2: Validation of Databases \(DB\), Laboratory Information Management Systems \(LIMS\) and Electronic Laboratory Notebooks \(ELN\)](#)
PA/PH/OMCL (08) 88 R Validation of Computerised Systems (July 2009)
- [Annex 3: Validation of computers as part of test equipment](#)
PA/PH/OMCL (08) 89 R Validation of Computerised Systems (July 2009)

37

Előírások – GDP 3.3.2.

- should identify what key equipment qualification and/or key process validation is necessary to ensure correct installation and operation.
- scope and extent of such qualification and/or validation activities (such as storage, pick and pack processes) should be determined using a documented risk assessment approach.
- equipment and processes should be respectively qualified and/or validated before commencing use and after any significant changes, e.g. repair or maintenance
- Validation and qualification reports should be prepared summarising the results obtained and commenting on any observed deviations.

38

Előírások – GDP 3.3.2.

- **deviations** from established procedures should be documented and further **actions** decided to correct deviations and avoid their reoccurrence
- **qualified equipment** (e.g. thermal packaging, temperature-controlled containers or temperature-controlled vehicles) should be used to ensure correct transport conditions are maintained.
- Selection of a container and packaging should be based on (...) the qualification status of the packaging and the validation status of the shipping containers

2013/C 343/01

39

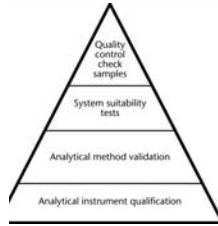
Előírások - US

- 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

40

Előírások - US

- <1058> ANALYTICAL INSTRUMENT QUALIFICATION
- analytical instrument qualification (AIQ) currently has no specific guidance or procedures
- the term **validation** is used for manufacturing processes, analytical procedures, and software procedures
- the term **qualification is used for instruments**.
- “analytical instrument qualification” (AIQ) is used for the process of ensuring that an instrument is suitable for its intended application



41

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

43

Előírások - USP

- **firmware**; when the hardware (the analytical instrument) is qualified at the user's site, the integrated firmware is also essentially qualified. No separate on-site qualification of the firmware is needed. (firmware version should be recorded)
- **instrument control, data acquisition, and processing software**; The manufacturer should perform DQ, validate this software, and provide users with a summary of validation. At the user site, holistic qualification, which involves the entire instrument and software system, is more efficient than modular validation of the software alone. Thus, the user qualifies the instrument control, data acquisition, and processing software by qualifying the instrument according to the AIQ process
- **stand-alone software** – full life-cycle validation is needed 44

Előírások - USP

- **Group A**
- includes standard equipment with no measurement capability or usual requirement for calibration, where the manufacturer's specification of basic functionality is accepted as user requirements
- Conformance of Group A equipment with user requirements may **be verified and documented through visual observation of its operation**. Examples of equipment in this group are nitrogen evaporators, magnetic stirrers, vortex mixers, and centrifuges.

45

Előírások - USP

- **Group B**
- includes standard equipment and instruments providing measured values as well as equipment controlling physical parameters (such as temperature, pressure, or flow) that need calibration, where the user requirements are typically the same as the manufacturer's specification of functionality and operational limits.
- balances, melting point apparatus, light microscopes, pH meters, variable pipets, refractometers, thermometers, titrators, and viscometers, muffle furnaces, ovens, refrigerator-freezers, water baths, pumps, and dilutors

46

Előírások - USP

- **Group C**
- includes instruments and computerized analytical systems, where user requirements for functionality, operational, and performance limits are specific for the analytical application.
- conformance of Group C instruments to user requirements is determined by **specific function tests and performance tests**
- A **full qualification process**, should apply to these instruments
- **HPLC, GC, AAS, MS, X-RAY, DSC, FTIR, NIR, RAMAN, UV, TGA, ICP**

47

Auditori elvárások

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

48

Auditori elvárások

- A **standard** legyen visszakereshető, nyomon követhető (származás, tárolás, lejárat)
- A kvalifikálás során is tartsák be a szabályokat
- A **számolások** legyenek egyértelműek és ellenőrzöttek
- A felhasznált **műszerek** legyenek kalibráltak

49

A megfelelő GMP-dokumentálás

- Kitérőmentes, visszavonhatatlan, megmásíthatatlan
- Tiszta, olvasható és kitérőmentes betűkkel
- Alapadatok szintjén
- A tevékenységek elvégzésével egy időben
- Dátum, aláírás (oldal alján, fejezetek végén?)
- „a felhasználó kijelölt szakembere köteles a minősítés során jelen lenni és aláírásával igazolni azok elvégzésének és dokumentálásának megfelelőségét”
- **melléletek – integrált dokumentáció vs „megfelelőség-értékelő ellenőrző lista”**
- **gépnapló**

50

A megfelelő GMP-dokumentálás

- Dokumentum kódolás
- Eltérések, OOS-ek: jegyzőkönyv
- A dokumentum kizárólag meghatározott szabályok szerint módosítható
- A feljegyzés egy adott állapotot rögzít, megváltoztatása hamisításnak minősül – javítás!
- Üres cellák
- kerekítés

51

A dokumentáció tartalmazza

- a kvalifikálást végző team összetételét, feladatait és a funkcionális felelősségeket,
- az általános kvalifikálási elveket, azok a prioritásait,
- a rendszerek, berendezések szabatos leírását, vagy egyértelmű azonosítását, illetve hivatkozásait,
- az elfogadás feltételeit, az elfogadás megtagadásának következményeit,
- a szükséges oktatásokat és képzéseket,
- a kvalifikálások során és azok után elkövetett változások szabályos követését
- a dokumentáció formai és tartalmi jellemzőit

Viselkedés a tisztatéri területeken

- Beöltözés
- Egészségügyi állapot
- Ékszer, dekorkozmetikum, étel, ital
- Kézmosás
- Zsilipelés
- Megfelelő (tisztá, fertőtleníthető) eszközök
- Berendezés feliratozás, címkézés
- Dokumentálás (alapadatok, gépnapló, stb)
- Ceruza, korrektortinta...

53

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

54

Hatás és kockázatelemzés

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

55

Hatáselemzés, „direct impact”

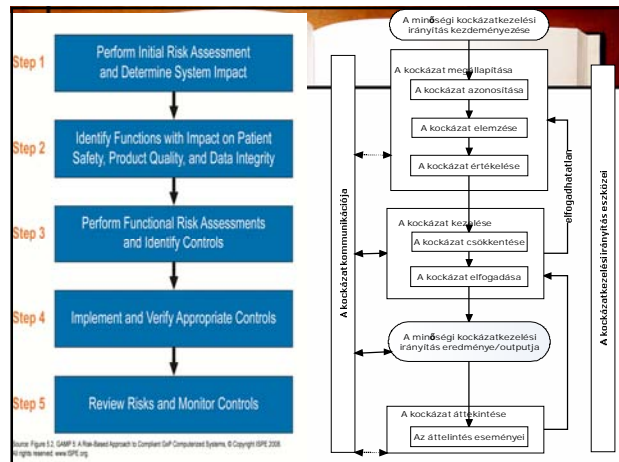
- **The system** has direct contact with the product (e.g., air quality)
- The system provides an excipient, or produces an ingredient or solvent (e.g., water for injection)
- The system is used in cleaning or sterilizing (e.g., Clean Steam)
- The system preserves product status (e.g., Nitrogen)
- The 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

56

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

57



A FAT: gyártói előzetes minősítés

- A FAT a gyártó vagy a fővállalkozó telephelyén célszerű elvégezni, a kritikus paraméterek előzetes ellenőrzésére és a lehetséges hibalehetőségek kizárására.
- A Gyártói előzetes minősítés csökkenti a telepítés során bekövetkező esetleges hibák kockázatát.
- A Gyártói előzetes minősítésről készült feljegyzéseket csatolni kell a Készülék kvalifikálási dokumentációjához.

59

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

60

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

61

A készülék azonosítása

- Készülék megnevezése
- Sor azonosító
- Gyártási szám, gyári azonosító
- Gyártás dátuma
- Gyártó neve, hely, ország
- Gyártó elérhetősége
- Help desk elérhetősége
- Üzemeltetési hely, helyiség
- Kvalifikálási hely, helyiség
- Üzembe helyezés dátuma
- Felhasználói belső azonosító

A készülék azonosítása

- Készülék felelős
- Egységek, perifériák
- Megvásárolt opciók
- Lehetséges egyéb opciók
- Funkciók, modulok
- Működési tartomány
- Beállítható paraméterek, osztás
- Készülék mérete
- Készülék tömege
- **Termékkel érintkező felületek anyaga, mérete**
- **Legnehezebben tisztítható helyek felsorolása**
- **A gyártó által meghatározott garanciális feltételek**

Szükséges feltételek

Elfogadási kritérium: A gyártó (szállító) követelményeinek megfelelő, dokumentáltan előírt és a felhasználónak időben jelzett közműkapcsolatok rendelkezésre állnak, az esetleges eltérések nem befolyásolják a rendszer helyes működését

Telepítési eljárás

Különleges telepítési feltételek leírása

Hivatkozás a telepítési eljárásra és meglévő jegyzőkönyv(ek)re

Hivatkozás az átadás-átvétel részleteire (pl. dobozjegyzék, dokumentum-jegyzék, stb)

Biztonságtechnika

A kivitelezés ellenőrzése

Elfogadási kritérium: A kiviteli terv és a megvalósult állapot közötti esetleges eltérések legyenek dokumentumokban átvezetve és a felhasználó döntése szerint károsan ne befolyásolják a rendszer működését.

Kritikus/új átvizsgálási szempontok

Felhasználó, QA, karbantartás kényszerített elfogadása

- Kiviteli terv (felhasználói dokumentáció) ellenőrzése
- Kezelhetőség (hardver)
- Kezelhetőség (szoftver-ergonómia)
- Tisztíthatóság, tisztaság, sorjamentesség
- Tévedésmentes irányíthatóság

cGMP vizsgálat

- A **tisztíthatóság** - annak ellenőrzése, hogy a részegységek a követelményeknek megfelelően olyan módon lettek beépítve, hogy ezek alapján, valamint anyagukat tekintve rendszeresen, semlegesítő, fertőtlenítő anyagok hátramaradása nélkül tisztíthatók.
- A **kezelhetőségre** tekintettel annak ellenőrzése, hogy az egyes berendezések, szerkezetek, részegységek hozzáférhetősége a kezelő, karbantartó személyzet minden tagja számára megfelelő –e.
- A **tévedésmentes irányíthatóság** kapcsán annak ellenőrzése, hogy az adott berendezések, részegységek működtetéséhez, kezeléséhez beépített szervek, valamint alkalmazott kijelzési módok más részegységekkel össze nem téveszthetően végzik, jelzik az adott egység, részegység működési helyzetét, állapotát.

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

Gépkönyvek, gyártói minőségtanúsítások ellenőrzése

Elfogadási kritérium: A felsorolt dokumentumok álljanak rendelkezésre, legyenek elérhetőek. Felhasználói dokumentumok megfelelő kiadása nélkül is kvalifikálható a rendszer, de ezt Eltérésként ki kell vizsgálni és az ezzel kapcsolatos feladatokat dokumentálni kell

Elektronikus dokumentumok
Gépnapló

Eljárási és műveleti utasítások ellenőrzése

- Karbantartási anyag és alkatrész lista
- Karbantartási utasítás
- Kezelési utasítás
- Kalibrálási utasítás
- Tisztítási utasítás
- Elfogadott felhasználók, jogosultságok

Elfogadási kritérium: A felsorolt dokumentumok álljanak rendelkezésre.

Mérőműszerek ellenőrzése

Elfogadási kritérium: A rendszerhez tartozó valamennyi kritikus mérőműszer feleljen meg a tervezés adatainak.

A kritikus mérőműszerek kalibráltak, hitelesek, vagy ellenőrzöttek legyenek.

- **ISO Guide 34:2009** General requirements for the competence of reference material producers
- **ISO Guide 80:2014** Guidance for the in-house preparation of quality control materials (QCMs)
- **ISO Guide 35:2006** Reference materials -- General and statistical principles for certification

Felügyelő, jelző, szabályozó rendszerek ellenőrzése

Elfogadási kritérium: A rendszerhez tartozó valamennyi felügyelő, jelző, szabályozó berendezés feleljen meg a tervekben előírtaknak.

Worst case (stressz) tesztelés

Cimkézés

- Fő egységek azonosító címkéje
- Géptábla
- Biztonságtechnikai jelzések
- Mérőeszköz azonosítás

Bizonylatok

- **CE nyilatkozat, tanúsítás**
- **Tervezői nyilatkozat** (Gépkönyv melléklete)
- **Gyártóművi Nyilatkozat (Certificate of Compliance)**(Gépkönyv melléklete)
- **Gyártói minőségrendszer tanúsítása** (ISO 9001 – NQA)
- **Beépített egység** (pl. elektromos motorok) **műbizonylata**

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

Tisztítás

A szerkezeti anyagok megnevezése, amelyek a termékekkel érintkezésbe kerülhetnek (beleértve a zsírzást, kenést, stb. biztosító anyagokat is)

- *a tisztítási utasításban az esetleges vegyszerérzékenységeket ki kell emelni!*
- A tisztításhoz szükséges anyagok és eszközök felsorolása

Tisztítás

A készülék gyártása, összeszerelése, tesztelése, kvalifikálása és próbaüzeme során az alábbi vegyületek használata kizártnak tekinthető:

- szteroidok
- citotoxikus rákellenes szerek
- erősen allergizáló anyagok (pl. penicillinek, cefalosporinok)
- gyomirtó szerek
- kártevőirtó, rovarirtó szerek
- béta-laktám antibiotikumok (Amoxicillin, Ampicillin, Azlocillin, Benzilpenicillin, Karbenicillin Klavulánsav, Kloxacillin, Meticillin, Penicillin, Tabtoxinin-béta-laktám)

Karbantartás

- A karbantartási utasítás azonosítása
- Karbantartási szerződés azonosítója
- Karbantartást végző személy, vagy cég
- Karbantartás javasolt gyakorisága
- A karbantartáshoz szükséges speciális anyagok és eszközök felsorolása
- A garanciában nem érvényesíthető kopóalkatrészek felsorolása
- *Karbantartási szerződés*

Képzési Jegyzőkönyv

- Ez a fejezet hivatalosan igazolja, hogy a felsorolt munkatársak a kvalifikált készülék megfelelő használatához és az alapfokú problémamegoldáshoz kielégítő képzést a gyártó (.....) képviselőjétől megkapták.
- A készülék egységei, a készülék beállítása, a készülék normál működése, a készülék tisztítása, karbantartása, a készülék dokumentációja, a készülék szoftverének működése (az új funkciók működése), problémamegoldás és hibaelhárítás
- Javasolt újraoktatás (konzultáció)
- Hatékonyság?

Telepítés Minősítés Igazolás

- A Készülék egyedi azonosítása megfelelő
- Gyártói bizonylatok, nyilatkozatok rendelkezésre állnak
- A felhasznált szerkezeti és felületi anyagok megfelelőek
- Fogyóeszközök listája rendelkezésre áll
- Gyártói, felhasználói és/vagy szerviz kézikönyv (gépkönyv) rendelkezésre áll
- A szükséges rajzok, ábrák megfelelőek és rendelkezésre állnak

Telepítés Minősítés Igazolás

- A szállítói szerződésnek, specifikációnak megfelelő teljesítés igazolható
- Kiszolgáló rendszerek rendelkezésre állnak
- Kapcsolt perifériák megfelelőek
- Számítógépes rendszerek telepítése megfelelő
- Gépnapló kitöltve rendelkezésre áll
- Kockázatelemzés rendelkezésre áll
- Megfelelően képzett személyzet biztosított
- Készülékre vonatkozó képzések hatékonysága megfelelő

A moduláris tesztek, OQ

- Egységenként haladva
- Kockázatelemzés alapján
- Teljes tartományban
- „Blackout” és stressz tesztek
- Fizikai tesztek
- Ismételtetés
- Nyomtatási tesztek
- Rendszerintegrációs tesztek
- Minősítés: OOS, kerekítés

81

Water for injection illustrative example

- System description
- Commissioning
 - Loop Checks
 - Verification of the proper operation of the unit operations, (pretreatment and final treatment), including test sequences, shut-down, and start-up
 - Alarms and Interlocks Testing
 - P&ID walkdown, resulting in an „as-built” P&ID
 - Generation of as-built isometrics
 - Instrument Calibration
 - Cleaning and Passivation
 - Hot alignment of pumps
 - Pressure Testing
 - Flushing and blowing of circuits, and system drainage
 - Feeding fluid into the system
 - Feed water flow rate verification

82

Water for injection illustrative example

- Commissioning
 - Utilities Check
 - Electrical Power Tests
 - Motor Run Tests
 - Lubrication Checks
 - Isometric Drawing Checks
 - Safety Checks (relief, emergency shut-down, continuity, etc.)
- Installation Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Documentation Review and Check, including:
 - P&ID check of critical components
 - Welding documentation checks
 - Passivation documentation check of Storage tank and distribution loop
 - Loop check documentation verification for critical components
 - PLC Documentation

Water for injection illustrative example

- Installation Qualification
 - Installation check of critical components
 - Sample valves are installed properly and accessible
 - Check for proper pipe slopes, free of dead legs and air breaks in drain lines
- Operation Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Critical Alarms and Interlocks Testing
 - WFI Still Operational Check
 - WFI Storage tank check (pressure hold, temperature control, etc.)
 - Distribution loop (pressure, temperature, conductivity, TOC, etc.)
 - Steam Sterilization Test
 - Use Point Verification
 - Integrated system testing of normal operating parameters
 - Capacity Test
 - Control System Operational Test for critical functions
 - Power Failure Test
 - RFI Test
 - SOP Review

Water for injection illustrative example

- Performance Qualification
 - Intensive sampling program for an extended period, for
 - pH/Conductivity/TOC
 - Bioburden
 - Bacterial Endotoxin
 - A reduced sampling program over an extended period of time
- NOTE
- Accumulation of one year of WFI sample test data

HVAC illustrative example

- System description
- Commissioning
 - Hydronic Balance Testing
 - Sound Measurement Testing
 - Vibration Testing
 - Alarms and Interlocks Testing
 - Air Flow rate testing in ductwork
 - Air Volume Supply and Return, testing and balancing
 - Fan RPN and Amperage
 - Temperature, humidity (coil duties) and static pressure testing (duct leakage)
 - Differential pressure testing and balancing
 - Loop Checks
 - HEPA Filter Integrity Testing
 - Verification of the proper operation of air coils, air handling units, fans and air filters, including test sequences, shut-down, and start-up
 - P&ID walkdown, resulting in „an-built“ P&ID
 - Utilities Check

HVAC illustrative example

- Commissioning
- Instrument Calibration
 - Electrical Power Tests
 - Motor Run Tests
 - Lubrication Checks
 - Isometric Drawing Checks
 - Safety Checks
- Installation Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Documentation review and check, including:
 - Testing/Balancing Report
 - P&ID check of critical components
 - Loop check documentation verification for critical components
 - HEPA filter Integrity testing data review
 - Installation check of critical components

HVAC illustrative example

- Operational Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Critical alarms and interlocks testing
 - Temperature, Relative Humidity, and Differential Pressure Testing under static and dynamic conditions
 - SOP review
- Performance Qualification
 - Monitoring and Testing for particulate levels (Surface and Airborne)
 - Static (non-viable) Particulate Monitoring
 - Static (viable) Particulate Monitoring (sterile areas)
 - Dynamic (non-viable) Particulate Monitoring
 - Dynamic (viable) Particulate Monitoring (sterile areas)

Vial barrier isolator illustrative example

- Commissioning
 - P&ID walkdown, resulting in an „as built“ P&ID
 - Utilities Check
 - Alarms and Interlocks Testing
 - HEPA Filter Integrity Testing, Air Balancing, and Differential Pressure Testing
 - Loop Checks
 - Leak Detection (enclosure and gloves)
 - Test to demonstrate that entire isolator can be sterilized without compromising isolator integrity
 - Test to confirm that contaminants cannot pass from transfer device(s) to isolator interior
 - Confirm that glove ports are located properly for personnel to perform filling function
 - Functional testing of equipment, including operational sequence, alarms, and controls

Vial barrier isolator illustrative example

- Installation Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Documentation review and check, including:
 - P&IDs
 - HEPA Filter Certifications, Air Balancing Reports
 - Equipment Specifications
 - Utility Requirements
 - Calibration Certifications
 - Weld Certifications
 - PLC Documentation
 - Sample Valve Locations
 - Installation check of critical components
- Operational Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Critical alarms and interlocks testing
 - Training Programm and Operational/Preventive Maintenance and design SOPs
 - Functional Testing including alarms and interlocks
 - Determine Sterilization Parameters (Time, concentration, temperature, etc.)

Vial barrier isolator illustrative example

- Operational Qualification
 - Quality Sterile Material Transforms (Components and Products)
 - Compatibility of Materials of Constructions with clearing and sterilizing agents
 - Glove Leak Testing (could have received a pinhole since commissioning)
 - Enclosure Leak Testing
 - Filling Line Integration with the isolator
 - Handling of integrations Procedure
 - Relative humidity/temperature checks
 - Airflow pattern and velocity checks
 - SOP Review
- Performance Qualification
 - Manual Cleaning and Sterilization of Barrier Enclosure, with media
 - CIP and SIP of Product Path
 - Product Simulation Fills (Media Fills)
 - Growth Promotion Studies
 - Container Closure Studies of the Vial
 - Toxic Decontamination
 - Environmental Monitoring of the Isolator and the Room Isolator is in
 - Non-viable Particulate Monitoring

Process vessel system illustrative example

- System description
- Commissioning
 - Loop Checks
 - Verification of the proper operation of the unit operations, including test sequences, shut-down, and start-up
 - Alarms and Interlocks Testing
 - P&ID walkdown, resulting in an „as-built“ P&ID
 - Instrument calibration
 - Documentation check and certification of vessel and jacket pressure rating
 - Hot alignment of pumps
 - Cleaning of vessel
 - Flushing and blowing of circuits, and system drainage
 - Feeding fluid into the jacket
 - Utilities check
 - Electrical power tests
 - Verify utilities
 - Agitator run tests
 - Lubrication checks
 - Safety checks

Process vessel system illustrative example

- Installation Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Documentation Review and Check, including:
 - P&ID check of critical components
 - Welding documentation checks
 - Loop check documentation verification for critical components
 - Material certifications for product contact parts
 - Installation check of critical components

Process vessel system illustrative example

- Operational Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Critical alarms and interlocks testing
 - Integrated system testing of normal operating parameters (i.e., agitator speed, mixing, heating, cooling, discharge, etc.) using water
 - Spray Ball pattern testing and coverage
 - Pressure Hold Test (for sterile process)
 - Vacuum Hold Test (if applicable)
 - Transfer testing
 - Empty vessel temperature distribution during a SIP cycle (for sterile process)
 - Batch weighing, using water (if applicable)
 - SOP Review
- Performance Qualification

Autoclave illustrative example

- System Description
- Commissioning
 - Loop checks
 - Verification of the proper operation of the operations, including test sequences, shut-down, and start-up
 - Alarms and Interlocks Testing
 - Documentation check and certification of vessel and jacket pressure rating
 - P&ID walkdown, resulting in an as-built P&ID
 - Instrument calibration
 - Hot alignment of pumps
 - Pressure/Vacuum testing
 - Drainage
 - Feeding fluid into the jacket
 - Utilities check
 - Electrical power tests
 - Lubrication checks
 - Safety checks

Autoclave illustrative example

- Installation Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Documentation Review and Check, including:
 - P&ID check of critical components
 - Welding documentation checks
 - Passivation documentation check of Storage tank and distribution loop
 - Loop check documentation verification for critical components
 - Material certifications for product contact parts
 - PLC Documentation
 - Installation check of critical components
- Operational Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Critical alarms and interlocks testing
 - Empty Chamber/Temperature Uniformity checks
 - Vacuum leak testing
 - Control System Operational Test for critical functions
 - Printouts
 - Cycle step through/Timer verification
 - Cycle programming verification
 - Control System Security

Autoclave illustrative example

- Operational Qualification
 - Bioburden Integrity Testing
 - Clean Steam Generation (if self contained clean steam generation)
 - Power Failure Test
 - RFI Test
 - SOP Review
- Performance Qualification
 - Loaded Chamber Temperature Distribution and Mapping
 - Heat penetration and BI challenges (3 consecutive runs for each load pattern)

Clean-in-place system (CIP) illustrative example

- System description
- Commissioning
 - Loop Checks
 - Verification of the proper operation of the unit operations, including test sequences, shut-down, and start-up
 - Alarms and Interlocks Testing
 - P&ID walkdown, resulting in an „as-built“ P&ID
 - Generation of „as-built“ isometrics
 - Instrument calibration
 - Cleaning and passivation
 - Hot alignment of pumps
 - Pressure testing
 - Flushing and blowing of circuits, and system drainage
 - Utilities check
 - Electrical power tests

Clean-in-place system (CIP) illustrative example

- Installation Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Documentation Review and Check, including:
 - P&ID check of critical components
 - Welding documentation checks
 - Passivation documentation check of Storage tank and distribution loop
 - Loop check documentation verification for critical components
 - Material certifications for product contact parts
 - PLC Documentation
 - Installation check of critical components

Clean-in-place system (CIP) illustrative example

- Operational Qualification
 - Critical instruments are still in calibration
 - Critical alarms and interlocks testing
 - Cleaning Sequence Verification, including:
 - Valve sequencing tests for filling and mixing
 - Valve sequencing tests for flushing and draining
 - Operating Test, demonstrating:
 - Flow rate
 - Pressure
 - Temperature
 - Conductivity/pH/detergent concentration
 - System capacity test, including adequate pressure at appropriate use points
 - Power Failure Test
 - RFI Test
 - SOP Review
- Performance Qualification

Metrológiai jellemzők, kalibrálás

- mérőszköz nyilvántartás
- csak mérőszköz!!!!
- etalonok és referencia-anyagok
- egyedi azonosítás
- mérőszközök működési feltételei
- napi ellenőrzések: előírás, naplók
- hitelesítés, belső és külső kalibrálás
- kalibrálási utasítások, eljárások, feljegyzések
- alvállalkozók, szolgáltatók minősítése
- kalibrálási jegyzőkönyvek és bizonyítványok
- elvárt pontosság meghatározása, minősítés
- műszerek címkézése
- lejáratí idő
- nem megfelelő kalibrálási eredmények kezelése

101

Teljesítmény Minősítés

- Éles anyagokkal, pl. próbaüzemi protokoll szerint
- Próbaüzemi jelentés azonosítása
- A próbaüzem értékelése
- Az első folyamatvalidálás érvényessége
- Tele futás, tele rakat, teljes ciklus

Rendszer értékelés

A MINŐSÍTÉS MEGFELELŐ:

- A tervekhez és igényekhez képest nincs eltérés, mely a működést befolyásolná
- A műszaki dokumentáció rendelkezésre áll, kiadása és kezelése megfelelő
- Az utasítások és/vagy gépkönyvek használhatók, mindenre kiterjednek
- A készülék anyaggal érintkező felületei és szerkezeti anyagai megfelelőek
- Valamennyi funkció megfelel a kívánalmaknak
- A mérőműszerek kalibráltak és konfirmáltak

Rendszer értékelés

- A karbantartási, tisztítási, kalibrálási és képzési igények rendelkezésre állnak
- Az igényelt műszaki és személyi erőforrások rendelkezésre állnak
- A készülék kielégíti a cGMP előírásait
- A telepítés és a tesztelés szabályozott körülmények között történt
- A tesztek megfelelő megfelelnek a specifikációknak és terveknek
- A próbagyártás elfogadása megtörtént

Újraqualifikálás

- **Újraqualifikálási intervallum**
- Az újraqualifikálási idő függhet a készülék későbbi használatának jellemzőitől, és esetleges hatósági követelményektől is.
- A telepítés minősítésében a Gyártó és Kvalifikáló csak ajánlást tehet.

Változtatás	Leírás
Verzió frissítés	Az IQ tevékenység vonatkozó részeit meg kell ismételni. Minden új szoftververzió esetén a hatás- és kockázatelemzés alapján szükséges OQ tesztek dokumentáltak meg kell ismételni. A gépnaplóban az adott változtatást fel kell jegyezni.
Hardver változtatás	
Főalkatrész-csere (nyomtató, UV-kód ellenőrző, nyomtellenőrző kamera)	Az IQ-t és OQ tesztek, illetve elvégzett PQ vizsgálatokat a kockázatelemzés alapján meghatározott mértékben dokumentáltak meg kell ismételni. A gépnaplóban az adott változtatást fel kell jegyezni.
Új bliszterméret	Minden új bliszterméret esetén a kockázatelemzés alapján szükséges OQ tesztek és az adott méretre vonatkozó PQ vizsgálatot dokumentáltak meg kell ismételni
Minőségbiztosítási és termelési problémák	Ismétlődő deviációk, a karbantartás és az üzemelés során jelentkező súlyos problémák, sorozatos leállások, kedvezőtlen trendek, esetén a termelés és a minőségbiztosítás vezetője kérheti az érintett IQ, OQ és PQ tevékenységek megismétlését.
OQ-tesztek	Minden teszt, azonos elfogadási kritériumokkal, 5 évente (amely tisztázza a 60 hónap során bekövetkezett változtatásokat és kiegészítéseket)

Változtatások, eltérések, deviációk, OOS-ek a kvalifikálás során

- A kvalifikálás során bekövetkező és a működtetés során előforduló változásra, deviációkra
- Hatáselemzés (kritikus, I/N) szükséges
- Ki kell vizsgálni – formális jegyzőkönyv
- Jóváhagyás szükséges még az ismételt tesztekhez, mérésekhez is
- Le kell zárni!
- Készülék változásnapló (Equipment Change Log) „Az oldal minősítést követő aláírása nem jelenti a nyilvántartás, így az oldal lezárását.” – mi van mögötte?

Az alábbiak hasonlósága:

Kritikus (termék-megbízhatóságot érint)

Nagy (folyamat-biztonságot, dokumentáltságot érint)

Kicsi (pontositó változtatás)

Kivizsgálásra kötelezett elem	Kritikus eltérés	Nagy eltérés	Kis eltérés
Nem megfelelő teszt eredmény	I	II	III
Adat- és dokumentáció-hiány	II	II	III
Berendezés hardver jellemzők, méret	I	II	III
Berendezés vezérlése, szoftvere	I	II	II
Kapcsolódás külső rendszerekhez	I	II	III
Berendezés használata, működése	I	II	III
Berendezés felszereltsége	II	II	III
Mérőeszköz, etalon, referencia	I	II	II
Dokumentáció	II	II	III
Üzemeltetési körülmények	II	II	III
Jogosultság-kezelés, admin funkciók	I	II	II
Adatkezelés, adatvesztés lehetősége	I	I	II
Audit trail, logolási tevékenységek	I	II	II
Nyomtató: nem megfelelőség	I	II	III

A kivizsgálás végső döntése:

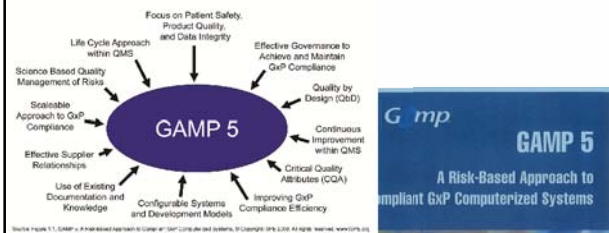
I. típusú: A kvalifikálás változtatás nélkül nem folytatható

II. típusú: Kiegészítő mérések és elemzések szükségesek, dokumentum hiánypótlás szükséges

III. típusú: A kvalifikálási változtatás nélkül folytatható

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

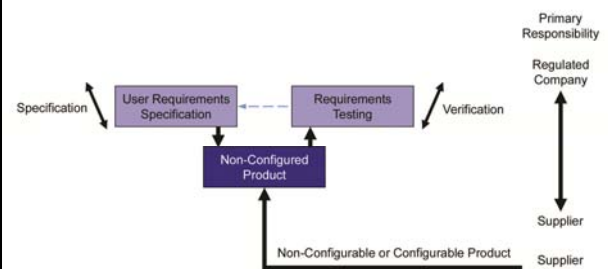
- Category 1 - Infrastructure Software**
„should be controlled and managed” Infrastructure is qualified but not validated. The validation is performed on the hosted application not on the infrastructure
 - operating systems, database managers, programming languages, middleware, ladder logic interpreters, 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**

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

111

Category 3



Source: Figure 4.2, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ispe.org

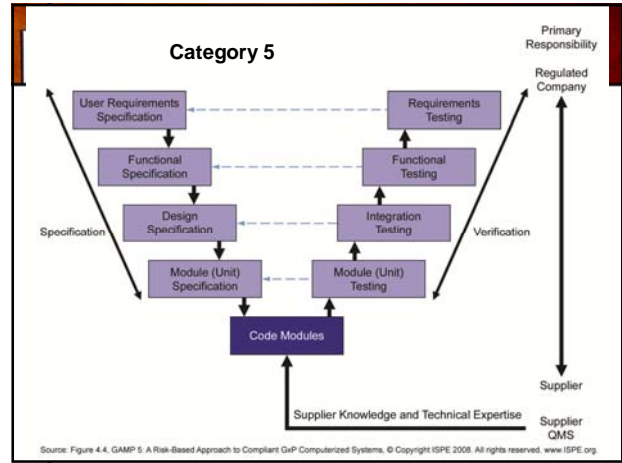
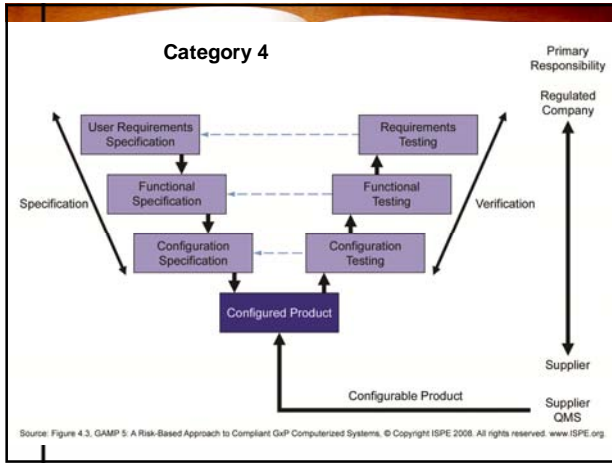


Table 4.1: Relationship between Traditional Qualification Terminology and GAMP 5 Activities

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.”
- 116

Speciális rendszerek kvalifikálása

- Szállító gépjármű, hűtés
- Mosogatógép
- Porszívó
- Nyomdagép, ellenőrző kamera egység
- **Preparatív kromatográfiás rendszer**
- Csővezeték-rendszer
- Oldatkészítő tartály
- Sterilizáló berendezés
- Stabilitási kamra

117