

## Berényi Vilmos

vegyész, analitikai kémiai szakmérnök  
akkreditált minőségügyi rendszermenedzser  
regisztrált vezető felülvizsgáló

Telefon és fax: 06-33-319-117

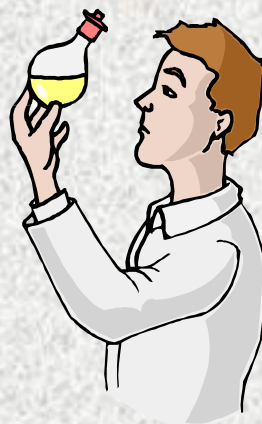
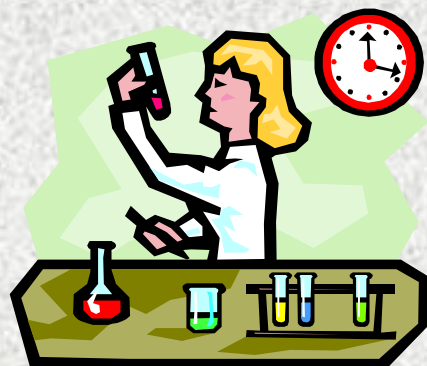
E-mail: [info@wil-zone.hu](mailto:info@wil-zone.hu)

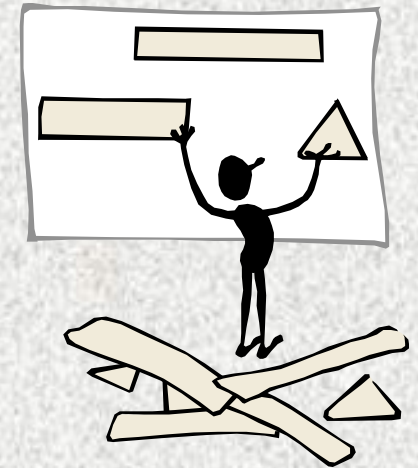
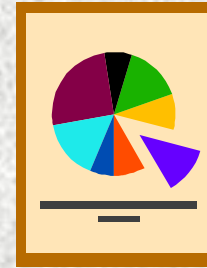
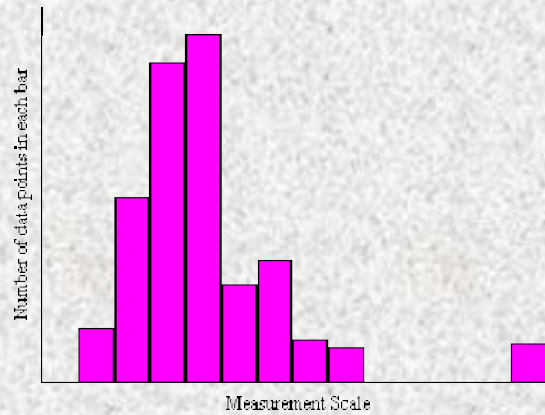
Mobil: 06-70-380-67-68

[www.wil-zone.hu](http://www.wil-zone.hu)

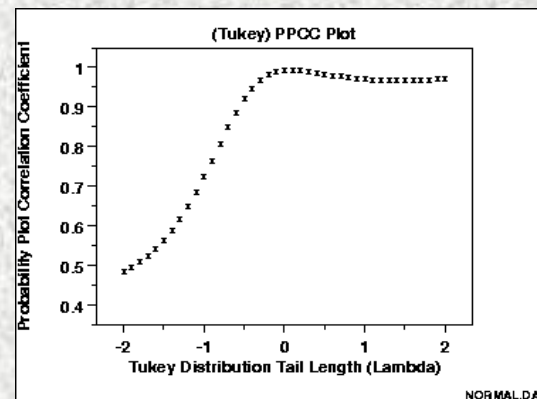


# *Validálás: áldás vagy átok?*

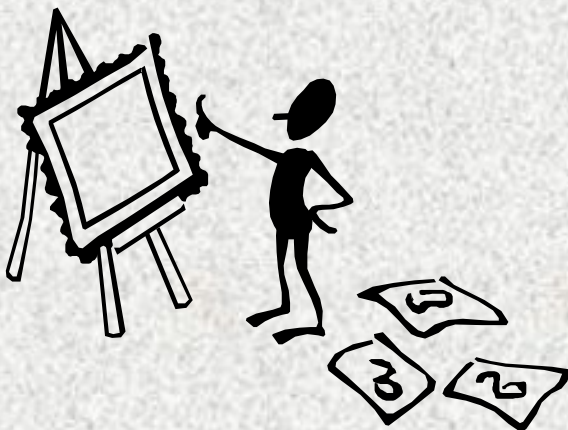
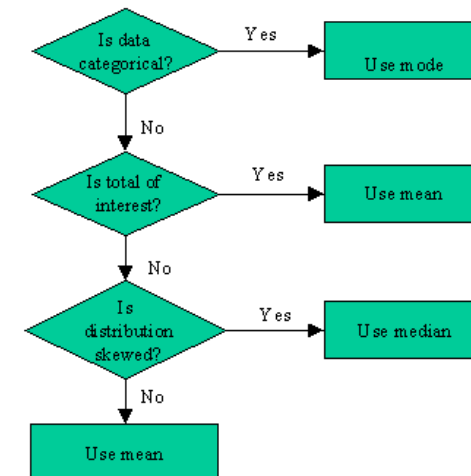




# *A prospektív validálások tervezése*



Selecting Among the Mean, Median, and Mode



# A jogszabály...

- A gyártás kritikus lépéseit és az eljárásban bekövetkező komolyabb változásokat validálni kell.
- Ha a készítményt új összetétellel vagy új módszerrel gyártják, akkor igazolni (validálni) kell, hogy az a mindennapi gyakorlatban is megfelelő.
- Egy adott folyamat esetén a végleges anyagokat és berendezéseket használva kell igazolni, hogy a keletkezett termék minősége a kívánalmaknak folyamatosan eleget tesz.
- Ha a gyártási folyamat jelentősen megváltozik (ilyen ok, például új berendezések vagy más anyagok alkalmazása) - és ez a termék minőségét vagy a folyamat reprodukálhatóságát befolyásolhatja - validálni kell.
- A folyamatokat és az eljárásokat rendszeres időnként újra kell validálni (revalidálás), hogy ezáltal továbbra is biztosítható legyen a kitűzött cél elérése.

# A jogszabály...

A steril készítmények gyártására speciális követelmények érvényesek annak érdekében, hogy a mikrobiológiai, illetve a részecske- és pirogénszennyeződés veszélye minimális legyen.

A minőségbiztosítás fontossága különösen nagy, és az ilyen típusú gyártásnak szigorúan követnie kell a gondosan megalapozott és validált készítési módszereket és eljárás módokat.

A sterilitással vagy más minőségi szempontokkal kapcsolatban nem szabad kizárólagosan valamilyen végső sterilizáló eljárásban vagy a késztermék-ellenőrzésben megbízni.

A steril termékek esetében nem elegendő a késztermék minőségi és sterilitási vizsgálati eredményeire alapozni.

- Az aszeptikus folyamatok validálása magában foglalja a folyamat táptalajjal végzett szimulálását is (media fill).

# A jogszabály...

- Minden sterilizálási folyamatot validálni kell.
- Különösen fontos ez akkor, ha az alkalmazott sterilizálási módszer nincs leírva a hatályos Magyar vagy az Európai Gyógyszerkönyvben, vagy ha olyan terméknel alkalmazzák, amely nem egyszerű vizes vagy olajos oldat.
- Ahol lehet, a hősterilizálás legyen a választott módszer.
- A sterilizálási művelet minden esetben feleljen meg annak, amelyet a gyártási és forgalomba hozatali engedélyben elfogadtak.
- Mielőtt egy sterilizáló eljárást elfogadnak, fizikai mérésekkel és - ahol lehet - mikrobiológiai vizsgálatokkal igazolni kell azt, hogy az eljárás a termékhez megfelelő és a sterilizálandó rakomány kialakításától függetlenül a rakomány minden részében biztosítja a kívánt sterilizálási körülményeket.
- A folyamat validáltságát tervezett időközönként, de legalább évenként, valamint minden komolyabb változtatást követően igazolni kell.
- A vonatkozó feljegyzéseket meg kell őrizni.
- Ha automatikus szabályozó és ellenőrző rendszereket használnak, akkor alkalmazásukhoz validálni kell azt, hogy ezek biztosítják a kritikus folyamatkövetelmények teljesítését.

# A jogszabály...

- **Sterilizálás etilénoxiddal:** A folyamat validálása során azt kell igazolni, hogy a termékre káros hatása nincs, és hogy a gázmentesítésre előírt idő és feltételek mellett a maradék gáz és a reakciótermékek mennyisége a termék vagy anyag típusának megfelelő, előre meghatározott, elfogadható értékre csökken.
- **Sugársterilizálás:** A validálásnak bizonyítania kell, hogy a csomagzsűrűség változásának hatását figyelembe vették.

# A jogszabály...

- Ezzel a meghatározott eljárással késztermék gyártási tételek állíthatók elő rutinszerű körülmények között
- Elméletileg az elvégzett folyamatok számának és a gyűjtött tapasztalatoknak elegendőnek kell lenni a normál ingadozás kiterjedésének és a tendenciáknak a kimutatásához és elegendő adatot kell biztosítaniuk az értékeléshez.
- Általánosságban elfogadhatónak tekinthető, hogy a végleges paraméterek szerint előállított három egymást követő gyártási tétel/folyamat képezheti a folyamat validálást.

# A jogszabály...

- A folyamatvalidálás céljára előállított gyártási tételek nagysága egyezzen meg a tervezett ipari gyártásmérettel.
- „Olyan validálás, amelyet a forgalmazásra szánt termékek rutinyártása előtt végeznek.”
- A kvalifikálás a validálás része, de az egyedi kvalifikálási lépések önmagukban nem jelentenek folyamatvalidálást.

# Validálási kronológia -retrospektív

- **DQ, IQ, OQ - TERVEK ÉS JELENTÉSEK**
- **KÉPZÉSEK, VALIDÁLÁSI CSAPAT**
- **VALIDÁLÁSI ALAPTERV**
- **(TTD VAGY EGYÉB DOKUMENTUMOK ÁTADÁSA)**
- **VALIDÁLÁSI TERV**
- **VALIDÁLÁSI TEVÉKENYSÉGEK**
- **VALIDÁLÁS ÉRTÉKELÉSE**
- **VALIDÁLÁSI JELENTÉS**
- **VALIDÁLT TÉTELEK FELSZABADÍTÁSA**
- **VALIDÁLT ÁLLAPOT**
- **VALIDÁLÁSI VÁLTOZÁSKÖVETÉS**

# Helyes tervezés

A folyamat-validálási terv tartalmazza:

- a validáló team összetételét, feladatait és a funkcionális felelősségeket,
- az általános validálási elveket, illetve azok prioritásait,
- a validálandó folyamat, a rendszerek, berendezések és a kiszolgáló létesítmények szabatos leírását, vagy egyértelmű azonosítását,
- a validáláshoz szükséges feltételek leírását
- az elfogadás feltételeit, az elfogadás megtagadásának következményeit,
- kritikus paraméterek meghatározását és ellenőrzési pontokat
- a dokumentáció formai és tartalmi jellemzőit, valamint
- a validálás szigorú és egyértelmű ütemtervét

# Peremfeltételek

- A gyártást három egymást követő gyártás - és gyártási tétel adatainak - a megszokottnál jóval gyakoribb és intenzívebb mintavételezéssel nyert elemzése révén validáljuk.
- A validálás prospektív-folytatólagos jellegű.
- A validálás alá eső folyamat a hatóanyagok és segédanyagok beszerzésével kezdődik és a végtermék raktárra való átadásáig tart.
- A beszerzett ható- és segédanyagokat a Kft. a dokumentáltan értékelt, jóváhagyott és regisztrált beszállítóitól vásárolja.
- A folyamat-validálási terv a minősítési tevékenységeken, mint alapfeltételen kívül a gyártási folyamat validálását foglalja magában.
- A validálandó folyamatok, műveletek és módszerek teljesítőkéességük, hatékonyságuk és erőforrás-igényük tekintetében egyaránt optimalizáltak.
- A validálásban részt vevő gyártási tételek a felszabadításukat és a csomagolást követően kereskedelmi forgalomba hozhatók.
- A validálási tevékenységtől függetlenül az üzemenkői és a végső méréseket a Technológiai Előirat szerint el kell végezni.
- Az alkalmazott - informatív és kvantitatív - analitikai módszerek a validálási kezdetekor validáltnak kell lenniük.

# Leíró statisztikák

- a minta elemszáma (mintanagyság)
- maximum
- minimum
- mintaterjedelem
- számtani átlag
- szórás (tapasztalati szórás)
- variancia (tapasztalati szórásnégyzet)
- variációs koefficiens
- rendezett minta
- kvantilisek
  - medián
  - kvartilisek
  - percentilisek
- módusz
- kronológikus átlag
- mozgó átlag
- ferdeség, torzultság
- konfidencia-intervallumok

# További módszerek

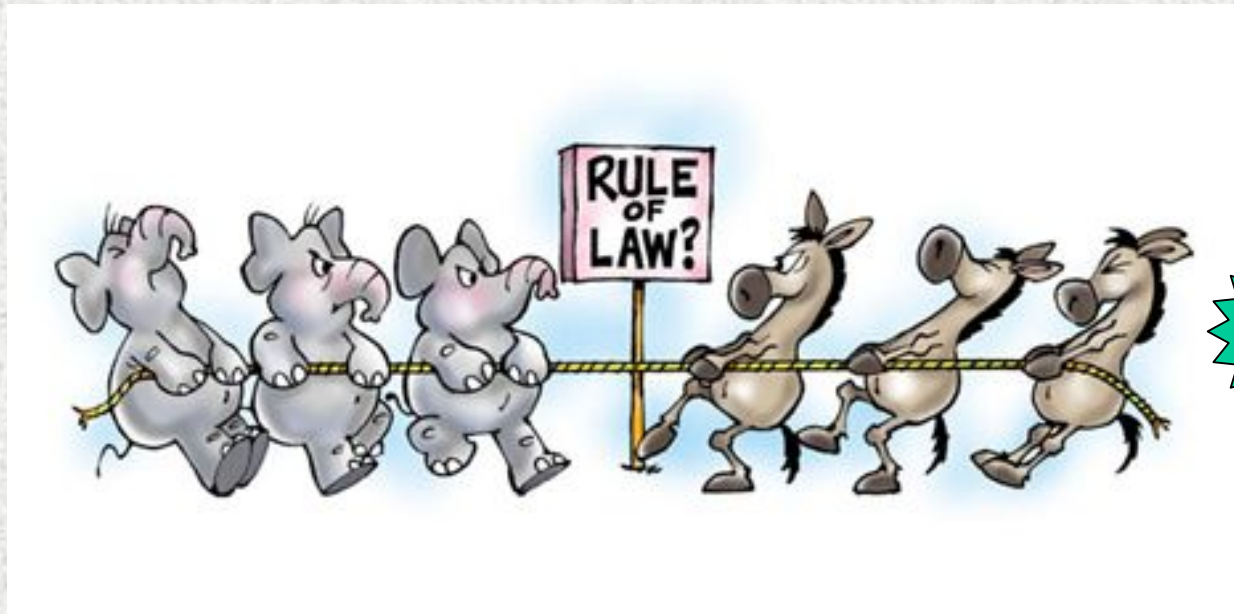
- **Egymintás t-próba**
  - Szennyezettség mértéke adott határ alatt
- **Kétmintás t-próba**
  - Változtatás előtti és utáni eredmények összehasonlítása
- **Páros t-próba**
  - Végeredmény és IPC-eredmény összehasonlítása páronként
- **F-próba**
  - bizonyos paraméter szórása egy adott határérték alatt
- **Variancia-analízis**
  - Csoportok, gépek, műszakok közötti egyezés

# A tervezés alapja – mintavételi terv 1

- Kiinduló pont: IPC-mérések köre
- Egyéb szempont: „hozzáadott értéket” jelentsen
  - Informatív és bizonyító erejű legyen...
  - Az elfogadási limitek (abszolút értékre, szórásra) megadása
- Kritikus lépések, kritikus paraméterek meghatározása
  - Mintavételben le kell fedni!
  - „Worst case” elmélet bevezetése, ha nem veszélyes...
  - Elfogadási limitek megadása kötelező!
  - Mérésük kalibrált-hiteles-ellenőrzött műszerrel
  - Archiválás, regisztrálás kötelező (pl. gyártási lap)
  - AUDIT (pl. bérgyártónál)

# A tervezés alapja – mintavételi terv 2

- **Gazdaságossági kérdések...**
  - túl sok minta
    - sok mérés szükséges
    - nagy a gyártási „veszteség”
    - biztosabb a validálás
    - összevonható mérések



15%

10%

20%

1%

0%

5%

# A tervezés alapja – mintavételi terv 3

- **Általános belső szabályaink**
  - **CU-t csak nagyon indokolt esetben nem végzünk**
  - **Hatóanyag-tartalmi és tisztaságvizsgálatokat több mintából, de az eredeti ismétlések elhagyásával végzünk**
  - **Fizikai paraméterek mérése és víztartalom-mérések különösen az első fázisokban rendkívül fontosak**
  - **Részecskeméret-eloszlások nehezen hasonlíthatók össze**
  - **Mikrobiológiai vizsgálatokat is kiemelt számban végzünk (pl. SAL-teszt)**
  - **A töltést, tablettázást, kapszulázást időben monitorozzuk, trendet is figyelünk („run test”)**
  - **A sokaságok szórása (RSD) mellett azok statisztikai összehasonlítását is elvégezzük (ANOVA, páros és egymintás t-tesztek, F-teszt)**

# A tervezés alapja – mintavételi terv 4

- **Esettanulmányok –gondolatébresztő**
  1. **Többhatóanyag készítmény esetén: melyik komponens mérhető? Melyik reprezentatív? Melyik elegendő?**
  2. **Drazsé-gyártás validálása: többlépcsős folyamat, azok közötti megfeleltetés biztosítása, kioldódás-kérdés!**
  3. **„Ejtőcső”-probléma a validálásban: szegregációmentesség bizonyítása**
  4. **Injekció-gyártásban SAL-érték bizonyítása ( $10^{-6}$ ) több helyen, több mintában**
  5. **Szuszpenzió-gyártás kritikus lépéseinek követése rheológiai sajátságokkal (viszkozimetria)**

# Validált állapot...

- **Nagyon kényes egyensúlyt jelent**
  - „Ne változtass, mert következménye lesz”
  - „Működjön, és mentjük meg, bármi áron”
  - „Felelősséggel tartozom, ha már megszeliidítettelek”
- **Változáskövetés**
  - **Validálás közben**
  - **Validálás után**
    - **Folyamatos (változás-bejelentés)**
    - **Időszakos (évenkénti)**
    - **Minőségfigyelés (termékre)**
    - **Revalidálás**



# Változáskövetési rendszer 1.

- **Termékösszetétel**
- **Hatóanyag-specifikáció**
- **Hatóanyag-forrás**
- **Segédanyag-specifikáció**
- **Segédanyag-forrás**
- **Termékspecifikáció**
- **Gyártó hely**
- **Technológia**
- **Személyzet**
- **Gyártó gépek**
- **Sarzs méret**
- **Folyamatközi mérések**
- **Szabályozási paraméterek**
- **Mintavétel**
- **Mérések**
- **Kiszolgáló rendszerek**
- **Dokumentációs rendszer**
- **Határidők**
- **Nem megfelelő termék**
- **Minőségfigyelési kritikus változás**

# Változáskövetési rendszer 2.

- **I. típusú beavatkozás**
  - → **A validált állapot megszűnik.**
- **II. típusú beavatkozás**
  - → **Kiegészítő mérések és elemzések szükségesek**
- **III. típusú beavatkozás**
  - → **A validált állapot kiegészítő mérések nélkül sem változik**
  
- **A változások lehetnek:**
  - **Kritikus**
  - **Nagy**
  - **Kicsi**
  - **(A minőségbiztosítás és a validálás vezetője dönt)**

# Változáskövetési rendszer 3.

<b>Validálási paraméter</b>	<b>Kritikus változás</b>	<b>Nagy változás</b>	<b>Kis változás</b>
<b>Termékösszetétel</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Termék-specifikáció</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Hatóanyag specifikáció</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Hatóanyag-forrás</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>II</b>
<b>Segédanyag-specifikáció</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Segédanyag-forrás</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>III</b>
<b>Gyártó hely</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>II</b>
<b>Technológia</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Személyzet</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>III</b>
<b>Gyártó gépek</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>II</b>
<b>Sarzs méret</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>II</b>
<b>Folyamatközi mérések</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>II</b>
<b>Termékvizsgáló módszerek</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>II</b>
<b>Szabályozási paraméterek</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Kiszolgáló rendszerek</b>	<b>II</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Dokumentációs rendszer</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>III</b>
<b>Nem megfelelő termék</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>II</b>
<b>Minőségfigyelési kritikus változás</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>II</b>