

Walidacja i kwalifikacja

w kontrolowanym środowisku



Walidacja i
kwalifikacja

Spis treści

| | Strona |
|---|--------|
| Wprowadzenie | 2 |
| Historia | 3 |
| Good Manufacturing Practice | 3 |
| Publikacje na temat GMP, wydawane przez różne organizacje | 4 |
| Walidacja | 5 |
| Rodzaje walidacji | 6 |
| Kwalifikacja | 6 |
| Walidacja systemów skomputeryzowanych | 9 |
| Zwalidowany system | 9 |
| Trendy | 9 |
| Uwagi końcowe | 9 |
| Załącznik | 10 |

Wprowadzenie

W przemyśle farmaceutycznym kwalifikowanie wyposażenia jest istotnym elementem procesu zapewnienia jakości, wymaganym przez prawo. Prezentowana Biała księga pozwala zapoznać się ze sposobem zaszeregowania walidacji i kwalifikacji w środowisku GMP¹, przedstawia również ogólną metodę realizacji procedury kwalifikacji z podziałem na istotne etapy DQ², IQ³, OQ⁴ oraz PQ⁵. Zasadniczym nacisk jest przy tym kładziony na kwalifikację urzędzeń. Skrótowo omawiana jest również walidacja systemów skomputeryzowanych. Biała księga jest skierowana przede wszystkim do osób, które są zainteresowane zagadnieniem, a które wcześniej nie miały jeszcze z nim do czynienia. Jest skierowana przede wszystkim do osób, które są zainteresowane zagadnieniem, a które wcześniej nie miały jeszcze z nim do czynienia.

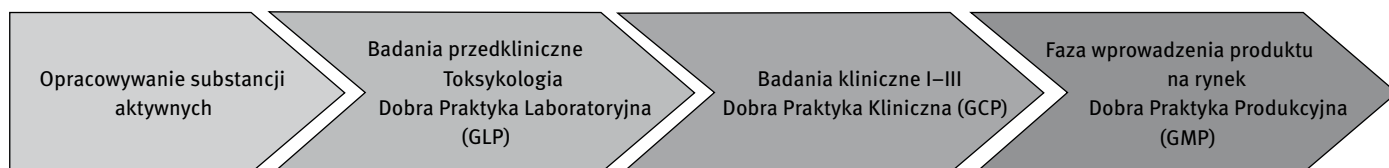
¹ Good Manufacturing Practice (GMP, Dobra Praktyka Produkcyjna), ² Design Qualification (DQ, Kwalifikacja projektu), ³ Installation Qualification (IQ, Kwalifikacja instalacyjna), ⁴ Operational Qualification (OQ, Kwalifikacja operacyjna), ⁵ Performance Qualification (PQ, Kwalifikacja procesowa)

Historia

Zagwarantowanie bezpieczeństwa konsumentów wiąże się z koniecznością ścisłego urzędowego nadzoru nad lekami w trakcie całego ich cyklu życia. Aby umożliwić spełnianie wymogów urzędowych, dotyczących stałego wytwarzania produktów o ustalonej jakości, już w latach 60. minionego wieku wprowadzono w przemyśle farmaceutycznym systemy zapewnienia jakości. Systemy te są znane jako Dobre Praktyki.

Good Manufacturing Practice

Dobre Praktyki odzwierciedlają każdą fazę cyklu życia medykamentu, od fazy projektowej, przez fazę testową i produkcyjną, aż po etap wprowadzania produktu na rynek.



Ilustracja 1: cykl życia leku

Termin „Dobra Praktyka Produkcyjna” (z ang. Good Manufacturing Practice, GMP) został wprowadzony przez amerykańską agencję FDA (Food and Drug Administration, Agencję Żywności i Leków). GMP to standard akceptowany w skali globalnej, będący zbiorem przepisów i pism uzupełniających.

Pierwsze zasady GMP zostały opublikowane w 1968 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO).

Z biegiem lat wprowadzano kolejne Dobre Praktyki, przykładowo Dobrą Praktykę Laboratoryjną oraz Dobrą Praktykę Kliniczną.

O ile Dobre Praktyki Produkcyjne (GMP) były przewidziane pierwotnie do stosowania w branży produktów leczniczych, o tyle są one aktualnie wykorzystywane również w przemyśle spożywczym i kosmetycznym.

Publikacje na temat GMP, wydawane przez różne organizacje

Wytyczne GMP zostały opublikowane na szczeblu krajowym przez odpowiedzialne za dopuszczanie do obrotu i nadzór nad lekami agencje FDA w USA oraz EMA (European Medicines Agency, Europejską Agencję Leków) w Unii Europejskiej, natomiast na szczeblu międzynarodowym przez organizacje PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/Scheme, Konwencja o Inspekcji Farmaceutycznej/Schemat Współpracy Inspekcji Farmaceutycznej) oraz ICH (International Conference on Harmonisation, Międzynarodową Konferencję ds. Harmonizacji). PIC/S to międzynarodowa organizacja działająca na rzecz obustronnego uznawania urzędowych inspekcji.

Organizacja ICH dąży do stworzenia ujednoliconych i obustronnie akceptowanych regulacji w USA, Japonii oraz Unii Europejskiej. Zestawienie wartych lektury dokumentów dotyczących zagadnień związanych z GMP oraz GLP (Good Laboratory Practice, Dobrą Praktyką Laboratoryjną) przedstawiono w poniższej tabeli. Zestawienie to nie jest wyczerpujące.

| Organizacja | Przepisy | Tytuł | Treść |
|-------------|--|---|---|
| EMA | GMP | Wytyczne Dobrej Praktyki Produkcyjnej, Część I i II | Wymagania GMP, dotyczące leków i substancji aktywnych: procesy podlegające walidacji, stałe testy stabilności, zarządzanie ryzykiem |
| | Aneks 11 | Systemy wspomagane komputerowo | |
| | Aneks 15 | Kwalifikacja i walidacja | |
| | Aneks 20 | Zarządzanie ryzykiem w jakości | |
| ZLG | Aide mémoire 07121105 | Inspekcja kwalifikacji i walidacji w produkcji farmaceutycznej i kontroli jakości | Poszerzone objaśnienia z punktu widzenia inspektora |
| FDA | Title 21 CFR Part 210 Title 21 CFR Part 211 | CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS | Wymagania GMP wobec leków i substancji aktywnych |
| | Guidance for Industry | Process Validation: General Principles and Practices Final Guidance for Industry and FDA Staff | |
| WHO | WHO, Annex 2 | Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles | Minimalne wymagania wobec GMP na całym świecie |
| ICH | ICH, Q1A | Stability Testing of New Drug Substances and Products | Zharmonizowane dyrektywy dla USA, Japonii oraz UE |
| | ICH, Q7A | Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients | |
| | ICH, Q8A | Pharmaceutical Development | |
| | ICH, Q9A | Quality Risk Management | |
| PIC/S | PI 006-3 | RECOMMENDATIONS ON VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION | Guidance |
| | PS/INF 11/2015 | GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEX 15 | Dokument identyczny z aneksem 15 do europejskiej wytycznej GMP |

Amerykańskie wytyczne cGMP (current Good Manufacturing Practice) zostały włączone do przepisów Code of Federal Regulations 21 CFR Part 210 (Leki) oraz 21 CFR Part 211 (Substancje aktywne), stając się tym samym prawnie wiążące dla producentów i importerów. Wytyczne cGMP są poddawane corocznej aktualizacji (z ang. „current”).

W Europie istnieją również dwie wytyczne GMP EU. Część I jest skierowana do producentów leków, natomiast część II do producentów substancji aktywnych.

Część I europejskich wytycznych GMP obejmuje 9 rozdziałów, formułujących podstawowe wymagania wobec zapewnienia jakości w procesie projektowania i produkcji, pracowników, pomieszczeń oraz wyposażenia, jak i kontroli jakości. Kolejnym istotnym wymogiem obu wytycznych GMP jest stałe przeprowadzanie testów stabilności substancji aktywnej oraz gotowego leku. Testy stabilności tego rodzaju mogą być wykonywane w komorach klimatycznych do testów stabilności, oferowanych przez firmę BINDER GmbH.

„...Zasadnicze wymagania Dobrej Praktyki Produkcyjnej brzmią następująco: (i) wszystkie procesy produkcyjne są jednoznacznie zdefiniowane oraz poddawane systematycznej kontroli przy uwzględnieniu zebranych doświadczeń, są również w udowodniony sposób przystosowane do tego, by stale wytwarzać leki odznaczające się wymaganą jakością [...] (ii) krytyczne etapy produkcji i istotne modyfikacje procesów są walidowane;”

Walidacja

Walidacja służy jako metoda zapewnienia jakości i jest istotnym elementem składowym standardu GMP. Jej europejska definicja znajduje się w wytycznych GMP UE:

„Walidacja jest działaniem mającym na celu udowodnienie zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Produkcyjnej, że wszystkie procesy i procedury, wyposażenie, materiały, czynności robocze lub systemy faktycznie prowadzą do uzyskiwania oczekiwanych rezultatów (zob. także Kwalifikacja)”. Wytyczne Dobrej Praktyki Produkcyjnej, Część I

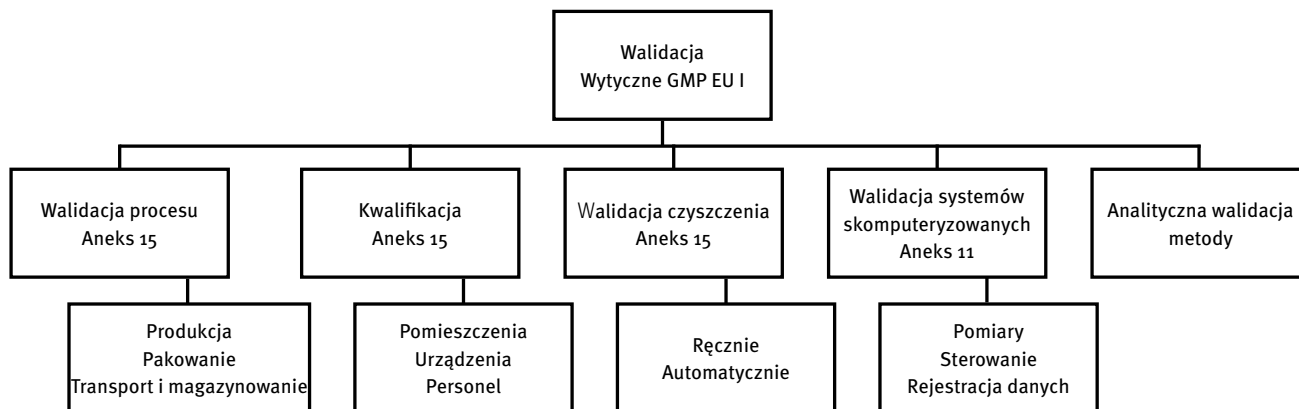
Agencja FDA definiuje walidację w sposób następujący:

„Walidacja to udokumentowane potwierdzenie, że określony proces prowadzi przy zachowaniu wysokiego poziomu bezpieczeństwa do stałego wytwarzania produktu, spełniającego wymagania uprzednio zdefiniowanych specyfikacji i odznaczającego się uprzednio zdefiniowanymi cechami jakościowymi”.

Aktualny sposób postrzegania zagadnienia przez agencję FDA wymaga od producenta dogłębnego zrozumienia procesu: „Process validation: The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products.”

Walidacja procesu: gromadzenie oraz ocena danych, począwszy od momentu opracowania koncepcji procesu aż po produkcję komercyjną, dostarczających naukowego dowodu, że proces charakteryzuje się zdolnością do dostarczania produktów o ustalonej jakości. Definicje skupiają się na tym, by producent farmaceutyczny opanował wszystkie istotne pod względem jakości procesy w sposób udokumentowany, znał związane z nimi ryzyka i dążył do zachowania takiego (zwalidowanego) statusu. Walidacja jest wprawdzie wymagana przez wytyczne GMP, nie wyjaśniają one jednak w sposób szczegółowy, co i w jaki sposób ma być poddawane walidacji.

Pomocniczym dokumentem w kwestii walidacji jest aneks 15: kwalifikacja i walidacja wraz z podstawowymi objaśnieniami i definicjami, dotyczącymi przebiegu oraz rodzajów walidacji. Do określenia zakresu oraz szczegółowości procedury walidacji wymagana jest ponadto analiza ryzyka. Dodatkowe informacje o ocenie ryzyka są zawarte w aneksie 20: zarządzanie ryzykiem w jakości, który pod względem merytorycznym odpowiada dyrektywie organizacji ICH Q9 Guideline Quality risk management.



Ilustracja 2: zestawienie działań walidacyjnych

Na podstawie przeglądu działań walidacyjnych można stwierdzić, że termin „walidacja” jest z jednej strony stosowany w roli pojęcia nadrzędnego, z drugiej natomiast opisuje samodzielne działania walidacyjne, przykładowo walidację procesu lub walidację komputera. W odniesieniu do pomieszczeń, wyposażenia i personelu stosuje się wyłącznie pojęcie „kwalifikacji”. Co prawda w wytycznych GMP UE nie stosuje się jednolitych zasad językowych, mimo to z biegiem lat przyjęto, że kwalifikacja odnosi się do wszystkich obiektów fizycznych, natomiast walidacja do przebiegów, procedur i procesów. Procedury walidacji i kwalifikacji charakteryzują się porównywalną metodą postępowania.

Pierwszym krokiem przed podjęciem dowolnego działania walidacyjnego jest stworzenie planu Validation Master Plan (VMP, Głównego planu walidacji). Ten nadrzędny dokument zawiera informacje o przedsiębiorstwie, opisuje projekt walidacji i wyznacza osoby odpowiedzialne za procedurę. Omawia ponadto politykę walidacji oraz ogólną metodę postępowania podczas procedury walidacji. Główny plan walidacji (VMP) zawiera odpowiednie protokoły i raporty z walidacji, służące do udokumentowania wszystkich działań walidacyjnych w sposób zgodny z wymogami GMP. W planie walidacji przedstawiany jest również przebieg czasowy procedury. Dopuszczalne jest stosowanie odsyłaczy do już istniejących dokumentów oraz norm i dokumentów GMP.

Rodzaje walidacji

W miarę możliwości walidację należy zawsze przeprowadzać metodą prospektywną, czyli przed rozpoczęciem właściwej produkcji. Walidacja retrospektywna odnosi się do istniejących instalacji i procesów; w jej trakcie rozpatrywane są fizyczne i analityczne dane procesowe już wyprodukowanych partii. Walidacja równoległa zachodzi wtedy, gdy pełna walidacja może zostać ukończona dopiero w momencie rozpoczęcia produkcji.

Kwalifikacja

Kwalifikacja jest definiowana w sposób analogiczny do walidacji:

„Działanie mające na celu udowodnienie, że elementy wyposażenia pracują w sposób nienaganny i pozwalają faktycznie uzyskiwać oczekiwane rezultaty. Czasem pojęcie walidacji jest poszerzane o koncepcję kwalifikacji”. Wytyczne Dobrej Praktyki Produkcyjnej, Część II

Lub też:

„Czynności, które służą do potwierdzenia i udokumentowania, że wyposażenie lub systemy pomocnicze zostały zainstalowane właściwie, funkcjonują prawidłowo i faktycznie prowadzą do uzyskiwania oczekiwanych rezultatów. Kwalifikacja jest elementem składowym procedury walidacji, jednakże poszczególne etapy procedury kwalifikacji nie są równoznaczne z walidacją procesu”. Wytyczne Dobrej Praktyki Produkcyjnej, Część I

Aneks 15 zawiera szczegółowe informacje o tym, co należy kwalifikować i informuje również o występującej pomiędzy kwalifikacją a walidacją relacji.

„Przeznaczone do użytkowania urządzenia, instalacje oraz elementy wyposażenia muszą zostać zakwalifikowane, a analityczne metody testowe muszą zostać poddane walidacji. Pracownicy biorący udział w procedurze walidacji muszą zostać stosownie przeszkoleni”.

Aneks 15 do Wytycznych UE dot. Dobrej Praktyki Produkcyjnej

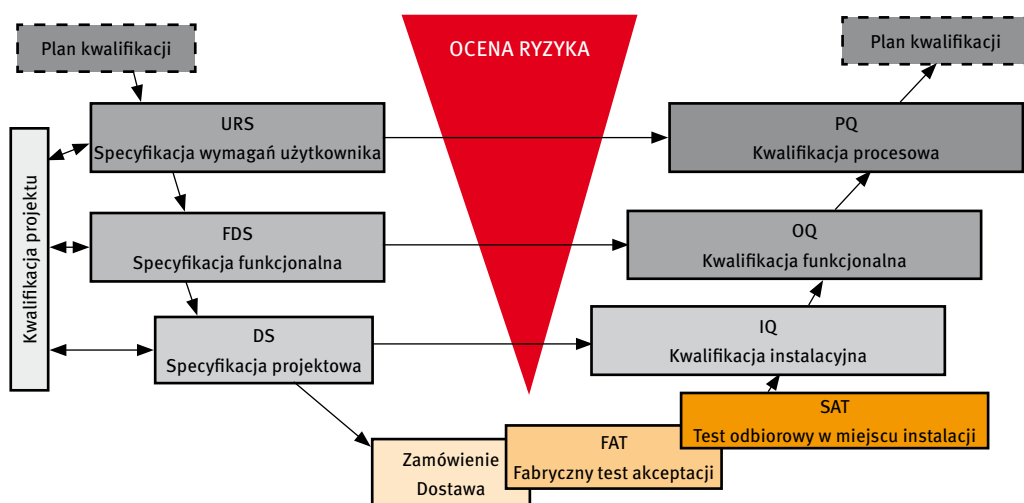
Kwalifikacja jest procesem, który jest realizowany w czterech etapach:

- Kwalifikacja projektu (**ang. Design Qualification, DQ**)
Udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że przewidziany dla urządzeń, instalacji oraz wyposażenia projekt jest odpowiedni do celu ich zastosowania;
- Kwalifikacja instalacyjna (**ang. Installation Qualification, IQ**)
Udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia lub instalacje są zgodne z zatwierdzonym projektem oraz zaleceniami producenta;
- Kwalifikacja operacyjna (**ang. Operational Qualification, OQ**)
Udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia i instalacje działają zgodnie z oczekiwaniami w całym zakresie zakładanych warunków operacyjnych;
- Kwalifikacja procesowa (**ang. Performance Qualification, PQ**)
Udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że urządzenia i wyposażenie, połączone w jedną funkcjonalną całość, mogą pracować efektywnie i powtarzalnie oraz w zgodności z zatwierdzoną metodą prowadzenia procesu i specyfikacjami.



[Komora klimatyczna do testów stabilności KBF 1020](#)

Przedstawiony poniżej schemat ukazuje przebieg procedury kwalifikacji oraz związki, jakie występują pomiędzy poszczególnymi jej elementami.

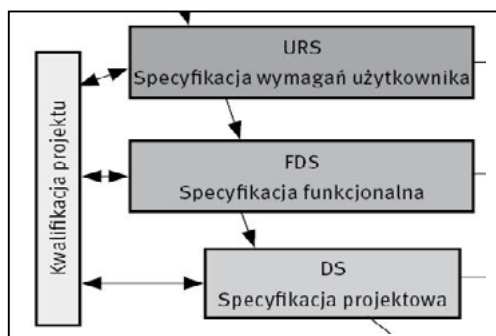


Ilustracja 3: przebieg procedury kwalifikacji

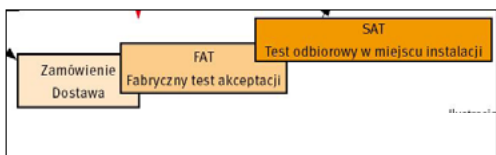
Nadrzędną rolę wobec wszystkich działań kwalifikacyjnych odgrywa plan kwalifikacji. W przeciwieństwie do planu walidacji zawiera on szczegółowe opisy przeznaczonych do realizacji działań kwalifikacyjnych. Dokument definiuje osoby odpowiedzialne za procedurę oraz planowane testy, zawiera razem z oceną ryzyka kryteria akceptacji, czyli podlegające weryfikacji parametry, krytyczne pod względem jakości cechy oraz scenariusze eksploatacji. Urzędy oraz zasady GMP nie przedstawiają wytycznych co do zakresu kwalifikacji. Każda faza procedury kwalifikacji musi zostać przed jej rozpoczęciem zatwierdzona, kończy się natomiast pisemnym podsumowaniem rezultatów kwalifikacji, zawartym w stosownym raporcie z kwalifikacji. Plan i raport z kwalifikacji są zazwyczaj zawarte w jednym dokumencie.

Poszczególne fazy procedury kwalifikacji

W fazie **kwalifikacji projektu (DQ)** tworzone są następujące dokumenty: specyfikacja wymagań użytkownika oraz specyfikacja procesowa i funkcjonalna. Faza DQ składa się pod względem formalnym z trzech części: User Requirement Specification (URS, Specyfikacji wymagań użytkownika), Functional Design Specification (FDS, Specyfikacji funkcjonalnej) oraz Design Specification (DS, Specyfikacji projektowej).



DQ w szczególności: URS lub inaczej mówiąc specyfikacja wymagań użytkownika opisuje wymagania, które mają być spełniane przez urządzenie lub instalację. Specyfikacja wymagań użytkownika jest tworzona przez zamawiającego i uwzględnia również wymagania GMP. Specyfikacja wymagań użytkownika (URS) jest podstawą do przeprowadzenia kwalifikacji procesowej. W oparciu o URS tworzona jest w następnym etapie specyfikacja funkcjonalna (Functional Design Specification). Dokument ten zawiera specyfikację funkcji technicznych, służący do realizacji wymagań użytkownika. Służy on również jako podstawa w procedurze wyboru dostawcy. Specyfikacja FDS jest weryfikowana w trakcie kwalifikacji funkcjonalnej. W etapie kolejnym w oparciu o specyfikację funkcjonalną tworzona jest specyfikacja projektowa (Design Specification). Dokument zawiera szczegółowe informacje o nabywanym urządzeniu lub instalacji wraz z wszystkimi modyfikacjami, akcesoriami oraz wymaganą dokumentacją. Potwierdzenie spełnienia wymogów specyfikacji projektowej jest dostarczane przez kwalifikację instalacyjną. W przypadku mniej kompleksowych urządzeń, takich jak np. inkubatory lub komory klimatyczne do testów stabilności, specyfikacja projektowa może być także zintegrowana ze specyfikacją funkcjonalną. Kwalifikacja projektu to najważniejszy element procedury kwalifikacji, gdyż w jej trakcie poza specyfikacjami tworzone są również plany, protokoły i raporty kwalifikacyjne dla etapów IQ, OQ oraz PQ. W momencie zamówienia instalacji/urządzenia następuje zakończenie etapu DQ.



Factory Acceptance Test (FAT, Fabryczny test akceptacji) jest przeprowadzany u producenta i dostarcza udokumentowane potwierdzenie, że urządzenie lub instalacja zostały skonstruowane i działają stosownie do ich specyfikacji.

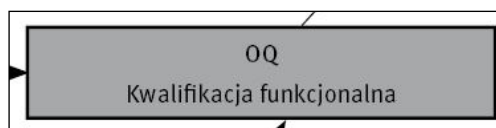
Zakończony sukcesem test FAT jest równoznaczny z odbiorem urządzenia lub instalacji u producenta oraz przekazaniem do wysyłki. Po wykonanej dostawie przeprowadza się z reguły Site Acceptance Test (SAT, Test odbiorowy w miejscu instalacji) u klienta, który ponownie ma zademonstrować, że urządzenie działa zgodnie ze specyfikacją. Przeprowadzenie testów FAT oraz SAT zaleca się zwłaszcza w przypadku instalacji kompleksowych. W przypadku wyposażenia standardowego, np. komory klimatycznej do testów stabilności lub inkubatora, można zrezygnować z przeprowadzenia testu FAT, a test SAT połączyć z procedurą kwalifikacji instalacyjnej.



Kwalifikacja instalacyjna (IQ) to udokumentowane potwierdzenie, że urządzenie lub instalacja zostały dostarczone w stanie nieuszkodzonym, kompletnym oraz odpowiadającym uprzednio wyszczególnionej dokumentacji. Po przeprowadzeniu kontroli wizualnej wykonywana jest instalacja urządzenia lub instalacji w zgodności z zaleceniami producenta. Użytkownicy są szkoleni w obsłudze.

Podczas kwalifikacji instalacyjnej kalibrowane i regulowane są czujniki pomiarowe, o ile czynności te nie zostały wykonane w trakcie testu Site Acceptance Test.

Wszystkie realizowane działania są dokumentowane w raporcie, którego zatwierdzenie stanowi warunek konieczny do przeprowadzenia następnego w kolejności kwalifikacji operacyjnej.



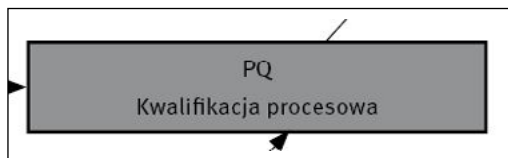
Kwalifikacja operacyjna (OQ) służy do uzyskania udokumentowanego potwierdzenia, że instalacja lub urządzenie działają prawidłowo i zgodnie ze specyfikacją. Przykładowo w przypadku komory klimatycznej do testów stabilności wprowadzane są ustalone wartości zadane temperatury oraz wilgotności

względnej, a osiągnięte wartości rzeczywiste są dokumentowane. Można ponadto przeprowadzić weryfikację rozkładu temperatury, wyzwalania alarmu temperatury oraz czasu powrotu do zadanych wartości po otwarciu drzwi, jeśli zostało to wcześniej wyszczególnione w planie kwalifikacji. Działania te są wykonywane z reguły bez załadunku.

W tej fazie kwalifikacji muszą być dostępne standardowe procedury operacyjne (SOP) dla użytkownika, plany utrzymania oraz dzienniki. Dokonywane są ponadto ustalenia odnośnie do tego, w jakich odstępach czasowych oraz w przypadku jakich modyfikacji konieczna jest ponowna kwalifikacja instalacji.

Faza kwalifikacji operacyjnej jest zakończona, gdy raport z kwalifikacji zostanie zatwierdzony przez osobę odpowiedzialną. Kwalifikacja operacyjna jest zazwyczaj przeprowadzana bezpośrednio po fazie kwalifikacji instalacyjnej.

Ostatnim etapem procedury kwalifikacyjnej jest **kwalifikacja procesowa (PQ)**. W jej trakcie uzyskiwane jest udokumentowane potwierdzenie tego, że załadowane urządzenie pozwala uzyskiwać w powtarzalny sposób wymagane rezultaty w warunkach eksploatacyjnych. Podczas testów stabilności przedmiotem szczególnego zainteresowania jest rozkład temperatury przy zmiennym załadunku. Element fazy kwalifikacji operacyjnej mogą również stanowić, w zależności od rezultatu oceny ryzyka, tzw. scenariusze najgorszego możliwego przypadku (z ang. „Worst Case”).



Takie odbiegające od warunków idealnych warunki eksploatacyjne mogą służyć do zademonstrowania, w jakim stopniu wpływają one negatywnie na jakość produktu.

Również i w tym przypadku wymagane jest przygotowanie pisemnej dokumentacji. Urządzenie/instalacja są uznawane za zakwalifikowane, gdy raport końcowy zostanie zatwierdzony przez osobę odpowiedzialną.

Zasadniczo w trakcie procedury kwalifikacji należy postępować zgodnie z zasadą „tyle, ile trzeba, ale tak mało, jak to możliwe”, aby zachować ekonomiczność procedury i nie angażować zbyt wielu zasobów. W celu ograniczenia nakładów związanych z przygotowaniem dokumentów kwalifikacyjnych można sięgnąć do już istniejących dokumentów.

Szczególnie w przypadku urządzeń standardowych, takich jak np. komory klimatyczne do testów stabilności, można włączyć do własnej dokumentacji zakładu standardową dokumentację kwalifikacyjną producenta. Firma BINDER GmbH oferuje do urządzeń użytkowanych w kontrolowanym środowisku dokumentację kwalifikacyjną, przeznaczoną do przeprowadzenia faz kwalifikacji IQ, OQ oraz PQ, dostosowaną do wymagań klientów. Dokumentacja ta opisuje sposób postępowania, zawiera listy kontrolne oraz podsumowania końcowe.

Inkubatory CO₂

Komory klimatyczne do testów stabilności

Walidacja systemów skomputeryzowanych

Skomputeryzowane systemy do elektronicznej rejestracji danych, pomiarów oraz sterowania są obecnie standardem w przemyśle farmaceutycznym. Aneks 11 do wytycznej GMP EU wymaga jednoznacznie, aby walidować oprogramowanie i kwalifikować infrastrukturę IT, jeśli przetwarzanie informacji jest częścią etapów istotnych pod względem jakości.

W USA wymóg ten jest ustanowiony prawnie w Title 21 CFR Part 820. Ponadto Part 11 zawiera regulacje dotyczące postępowania z podpisami elektronicznymi. Analogicznie do aneksu 11 dokument zawiera pomocne i opisujące wdrożenie informacje, udostępniane przez agencję FDA przemysłowi oraz pracownikom samej agencji. I tak na przykład komory klimatyczne do testów stabilności firmy BINDER GmbH, które są stosowane do testów stabilności w procesie zapewnienia jakości, mogą zostać powiązane z odpowiednim oprogramowaniem do rejestracji danych oraz sterowania urządzeniem.

Sposób postępowania w trakcie walidacji/kwalifikacji systemu IT jest taki sam, jak w przypadku kwalifikacji urządzeń lub instalacji.

Zwalidowany system

Zakończona sukcesem kwalifikacja, walidacja komputera oraz walidacja czyszczenia i metod analitycznych jest fundamentem całościowej walidacji (kompletnego) procesu produkcji, w którym bierze udział instalacja/urządzenie. Walidowanie nie jest czynnością jednorazową: istotne jest utrzymanie zwalidowanego statusu.

Trendach

Innowacją w wytycznych GMP w Europie oraz Stanach Zjednoczonych jest wymóg implementacji tzw. Ongoing Process Verification (OPV, Stałej weryfikacji procesu) w zastępstwie okresowej ponownej walidacji w celu ciągłego zachowania zwalidowanego statusu. To nowe podejście przenosi punkt ciężkości rozważań nad cyklem życia procesu produkcyjnego na procedurę walidacji procesu, tzn. całościowe rozpatrywanie wszystkich faz od planowania po wyłączenie z eksploatacji.

Można tym samym dostrzec trend wskazujący na to, że ze strony rządowej kładziony jest mniejszy nacisk na sztywne stosowanie formalności, a znacznie większy na stosowanie metod naukowych. W odniesieniu do kwalifikacji urządzeń oznacza to planowe i uzasadnione powtarzanie kontroli związanych z kwalifikacją operacyjną i procesową w celu zachowania zakwalifikowanego statusu urządzenia lub instalacji.



Uwagi końcowe

Zagadnienie walidacji krytycznych pod kątem jakości procesów jest dla użytkownika działającego w kontrolowanym środowisku czymś nieuniknionym. Zaspokojenie związanych z walidacją wymagań wiąże się w zależności od kompleksowości przeznaczonego do walidacji obiektu z pewnymi nakładami. Jest to przyczyną kosztów oraz angażuje określone zasoby w przedsiębiorstwie. Wymóg dokumentowania, oceny oraz ciągłego weryfikowania procesu ma jednak również zalety: precyzyjne planowanie i ocenianie ryzyka może przyczynić się do zaoszczędzenia kosztów, gdyż pozwala zapobiegać „niespodziankom” w trakcie późniejszej eksploatacji. Zagwarantowanie ustalonej jakości produktu zapobiega kosztownym akcjom serwisowym, związanym ze zwrotem produktów w celu usunięcia wad, zwiększa również poziom satysfakcji klienta.

Załącznik

Informacje o źródłach:

WHO, Annex 2 WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles

Bundesministerium für Gesundheit (BMG, Federalne Ministerstwo Zdrowia): Wytyczne Dobrej Praktyki Produkcyjnej, Część I oraz II

Bundesministerium für Gesundheit: aneks 11 do wytycznych UE dot. Dobrej Praktyki Produkcyjnej – Systemy skomputeryzowane

Bundesministerium für Gesundheit: wersja końcowa aneksu 15 do wytycznych UE Dobrej Praktyki Produkcyjnej: kwalifikacja i walidacja

Aide mémoire 07121105 Inspekcja kwalifikacji i walidacji w farmaceutycznej produkcji i kontroli jakości

Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG, Centrum krajów związkowych ds. ochrony zdrowia w przypadku leków i produktów medycznych)

ICH, Q1A, Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH, Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients

ICH, Q8A Pharmaceutical Development

ICH, Q9A Quality Risk Management

ICH, Q10A Pharmaceutical Quality System

FDA, Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices

General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff

FDA, General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff

PIC/S: GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEX 15 *

PIC/S, PI 006-3:RECOMMENDATIONS ON VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE
PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION

Autor:

Patrick Katz, szkoleniowiec w firmie BINDER GmbH

Profil firmy:

O firmie BINDER GmbH

BINDER to największy na świecie specjalista w dziedzinie komór do symulacji warunków środowiskowych dla laboratoriów naukowych i przemysłowych. Dzięki oferowanym rozwiązaniom technicznym przedsiębiorstwo istotnie przyczynia się do trwałej poprawy zdrowia i bezpieczeństwa ludzi. Nasza oferta wychodzi naprzeciw zarówno zastosowaniom rutynowym, jak i wysoce specjalistycznym zadaniom w dziedzinie badań i rozwoju, produkcji i zapewniania jakości. Zatrudniając obecnie ok. 400 pracowników na całym świecie i przy eksporcie na poziomie 80%, firma BINDER osiągnęła w 2015 roku obrót przekraczający 60 mln euro.

Kontakt:

BINDER GmbH

Im Mittleren Ösch 5

78532 Tuttlingen

Tel: +49(0)74 62-20 05-0

info@binder-world.com

www.binder-world.com