

Kalibrálás, kvalifikálás, validálás

TOX2018 Tudományos Konferencia

Dr. Szaller Zoltán

Kalibrálás, kvalifikálás, validálás

Kalibrálás: az adott mérőeszköz méréssel igazolható jellemzőinek meghatározása.

Kvalifikálás: minősítés, értékelés, képesítés. Annak **dokumentált** igazolását jelenti, hogy egy adott eszköz, berendezés megfelel a kívánt célnak.

Validálás: annak **dokumentált** igazolása, hogy egy adott folyamat, rendszer megbízhatóan, ismételhetően képes az elvárt eredményt előállítani.

Kalibrálás, kvalifikálás, validálás

Egymásra épülő tevékenységek.

A kvalifikáláshoz kalibrált mérőműszereket kell használni.

Megfelelő, érvényes validálást csak kvalifikált berendezésekkel, kvalifikált környezetben lehet végezni.



Kalibrálás

Mikor kalibrálás, és mikor hitelesítés?

Kalibrálást bárki végezhet, akinek birtokában van egy megfelelő alap mérték.

Hitelesítést akkreditált mérőhely (laboratórium), a mérésügyi tv. (1991. évi XLV törvény) szerint.

Mindkét esetben kísérleti úton, méréssel ellenőrzik, hogy a műszer milyen pontosságú mérésre alkalmas, illetve megfelel-e az **előzetesen** felállított követelményeknek.

Kalibrálás

Visszavezethetőség a nemzeti, illetve a nemzetközi etalonokra – a dokumentáláson keresztül teljesíthető.

Bizonylatolás: ki végezte, mikor, melyik hitelesítő eszközzel, melyik eszközön, meddig érvényes, mi a kalibrálási tartomány, mi a mért pontosság.

Minősítés: nem mindig a kalibrálást végző szervezet minősít – annak kell elvégeznie (de legalábbis elfogadnia), aki az eszközt rendeltetésszerűen használja.

Kalibrálás

Kalibráláshoz kapcsolódó GLP dokumentumok:

- Kalibrálási utasítás,
- Kalibrálási terv,
- Műszernapló,
- Kalibráltságot igazoló címke.

A dokumentációt össze kell tudni párosítani a műszerrel, eszközzel: **azonosítás!**

Kalibrálás

Leggyakoribb hibák:

- minősítés hiányzik,
- nem azonosított eszköz,
- kalibrálási tartományon kívül eső tényleges használati tartomány,
- kalibrálási terv hiányzik, vagy hiányos.

Kvalifikálás

Területet (pl. SPF állatházi szoba) vagy berendezést kvalifikálunk.

A jó kvalifikálás az igények pontos felmérésével, meghatározásával kezdődik, ami kiterjed a berendezést/területet alkotó anyagokra, a méretekre, a működési körülményekre és a berendezéstől/területtől elvárt teljesítmény, működési paraméterek meghatározására.

Formája az URS - User Requirement Specification.

Az elvárásokat nem a GLP szabja meg, hanem a felhasználási terület!

Kvalifikálás

DQ – Design Qualification (GLP-ben elhagyható, de sokszor hasznos)

FAT – Factory Acceptance Test (elhagyható)

SAT – Site Acceptance Test (elhagyható)

IQ – Installation Qualification (kötelező)

OQ – Operational Qualification (kötelező)

PQ – Performance Qualification (kötelező)

Egymásra épülő lépések, a következő nem kezdhető meg, amíg az előző nem ért véget.

Kvalifikálás

Mindegyik fázisra igaz, hogy:

- írásos, jóváhagyott terv alapján,
- előre lefektetett módszerekkel,
- előre meghatározott elfogadási kritériumok teljesülését vizsgáljuk, és
- az eredményeket írott és jóváhagyott jelentésben rögzítjük,
- valamint az eltéréseket és esetleges változtatásokat előre szabályozott folyamatban kezeljük.

Kvalifikálás

URS – User Requirement Specification

A berendezés, létesítmény, kiszolgáló létesítmény vagy rendszer követelményeit az URS-ben vagy Functional Specification-ben kell meghatározni. A minőség lényegi elemeit már ebben a fázisban be kell építeni, és minden GLP kockázatot elfogadható szintre kell csökkenteni. Nincs jó URS kockázatelemzés nélkül!

Az URS a referenciapont a teljes validációs életcikluson keresztül.

Kvalifikálás

Design Qualification

Alapja az URS és a végezni kívánt vizsgálatok követelményei. A rendelkezésre álló ajánlatok írott értékelését jelenti, pl.: megfelelők-e a méretei, a kialakítása, az alkotó anyagok, a teljesítmény, az üzemelési körülmények és feltételek (áramellátás, egyéb energiaforrás elegendő-e), van-e pl. szoftverfrissítési lehetőség, milyen a szervizellátottság stb., valamint a design kielégíti a vizsgálatok követelményeit.

Kvalifikálás

FAT és SAT

Alapjuk az URS, illetve a DQ. Céljuk annak igazolása, hogy a gyártási folyamat végén (FAT), illetve a leszállítás/helyben történő legyártás/felépítés után (SAT) a berendezés, eszköz vagy létesítmény megfelel a DQ-ban elfogadottaknak.

FAT során akár egyes IQ/OQ tesztek is végrehajthatók, ha igazolják, hogy a szállítás során a tesztekkel igazolt jellemzők vagy működés nem változik meg.

Kvalifikálás

IQ – Installation Qualification

Új és nagyjavításon átesett berendezésre is kell.

- Hiánytalan-e, megfelelő módon lett-e összeállítva
- Dokumentáció (pl. kezelési utasítás) van-e
- Kalibrálások (ha szükségesek)
- Alapszintű működési tesztek
- Sokszor összevonják az OQ-val

Kvalifikálás

OQ – Operational Qualification

Ez már komplexebb tevékenység, a tervezett vizsgálati eljárás ismeretében, modellanyagokkal végrehajtott méréseket jelent. Legjobb, de nem kötelező megközelítés a „worst case” modellezés: tesztelni a működést a paraméterek szélső értékein, pl.: kolonna hőmérséklet, flow rate, épületszabályozó rendszer esetén téli és nyári körülmények stb. Magában foglalhatja a karbantartási és tisztítási eljárások tesztelését is (SOP-k véglegesítése).

Kvalifikálás

OQ – Operational Qualification

Számítógéppel vagy PLC-vel vezérelt

berendezésnél az OQ része a felhasználói

jogosultságok végleges beállítása és tesztelése.

Különös figyelmet kell fordítani a GLP szempontból

kritikus funkciókra (pl. adatok módosítása, nem

engedélyezett adattörlés, vagy az *audit trail*

funkciók)



Kvalifikálás

Audit trail

Álljunk meg egy pillanatra! Mi is az az audit trail?

Az **audit trail** (**audit lognak** is nevezik) egy biztonsággal kapcsolatos kronológiai adatbázis, illetve adatok, feljegyzések összessége, amelyek bizonyítékkul szolgálnak azon tevékenységek soráról és sorrendjéről, amelyek bármikor, bármilyen hatást gyakoroltak egy bizonyos működésre, eljárásra vagy eseményre.

Számítógépes rendszerekben az audit trail megléte, bekapcsolt állapota, kikapcsolhatatlansága és utólagos megváltoztathatatlansága alapvető GLP követelmény, az OQ során ezeket igazolni kell!

Kvalifikálás

PQ – Performance Qualification

A legösszetettebb, legrészletesebb és leghosszabb kvalifikálási fázis. Bizonyos esetekben akár egy évet is igénybe vehet (pl. hűtőház kvalifikálása a szezonális miatt). Valós felhasználási feltételek és működési körülmények között, valódi anyagokkal végrehajtott tevékenység, ami ezért nagyon gondos tervezést és végrehajtást igényel.

Kvalifikálás

PQ – Performance Qualification

Ha az OQ során nem tettük meg, a PQ során feltétlenül érdemes challenge-elni a berendezést, létesítményt a működési szélső értékek beállításával (pl.: hidegben-melegben, gyorsan-lassan hajtva, alacsonyabb vagy magasabb porterhelés, külső páratartalom stb. mellett is megfelelően működik?).

Kvalifikálás

Ellátó rendszerek:

A vizsgálatok eredményére befolyással bíró anyagok (SPF állatház: levegő, analitika: víz) ellátó rendszereit a kvalifikálás általános szabályai szerint kvalifikálni kötelező.

Kvalifikálás

Rekvalifikálás

A PQ-t bizonyos időközönként ismételni kell – de mi alapján dönthetem el, hogy milyen gyakran?

A tradicionális megközelítés a rendszeres időközönként (pl. 5 év) végrehajtott feltétel nélküli rekvalifikálás. Ezt a gyakorlatot, a gyakoriságot azonban igazolni kell! (GLP-ben még nem, de GMP-ben ez már kötelező: Eudralex Volume 4 Annex 15, 4.2)

Kvalifikálás

Rekvalifikálás

A rekvalifikálásról szóló döntés azonban alapulhat a berendezés/létesítmény működésének folyamatos monitorozásán, a működési paraméterek trendanalízisén, az előforduló meghibásodások, javítások, változtatások stb. folyamatos, vagy rendszeres figyelésén és értékelésén. Ennek azonban minden esetben írásos utasítás és írott követelmények szerint kell történnie. Így igazolható, hogy a berendezés / rendszer / létesítmény még mindig kontrollált állapotban van.

Validálás

Folyamatot, vizsgálati módszert vagy számítógépes rendszert validálunk. Minden számítógépes rendszert, folyamatot, illetve vizsgálati módszert egyedileg kell validálni, bár lehetséges a közös lépések egyszerre történő külön validálása (pl. hálózati kommunikáció számítógépes rendszereknél), majd ezeknek a validálási eredményeknek a későbbi újbóli felhasználása.

Validálás

A validálás dokumentumai

- VMP – Validation Master Plan (GLP-ben nem kötelező, de nagyon hasznos tud lenni),
- Validálási terv,
- Validálási jelentés (statement!),
- És minden más dokumentum (vagy hiteles másolata), ami szükséges lehet a validálás későbbi rekonstruálásához.

Validálás

A VMP kulcselemei:

- Kvalifikálási és validálási policy
- Szervezeti ábra a feladatokkal és felelőségekkel
- A létesítmények, berendezések, rendszerek és folyamatok listája a kvalifikáltsági/validálási státusszal
- Változtatások és eltérések kezelése validálás/kvalifikálás során
- Útmutató az elfogadási kritériumok meghatározásához
- Validációs/kvalifikációs stratégia, beleértve a rekvalifikálást, revalidálást

Validálás

Elfogadható validálási megközelítések:

- Prospektív: a rendszer GLP-be való bevezetése, illetve használatba vétele előtt elvégzett,
- Konkurrens: a GLP vizsgálattal egyidőben elvégzett,
- „Continuous verification” megközelítés

Függetlenül azonban a megközelítéstől, demonstrálni kell, hogy a folyamat/rendszer kellően robusztus és állandó minőséget biztosít: mindezt még az előtt, hogy a GLP vizsgálat lezárul.

Validálás

A validálás során igazolni kell, hogy azok a minőségi tulajdonságok, és a hozzájuk kapcsolódó folyamat paraméterek, amelyek meghatározóak a vizsgálati tervben foglalt követelmények teljesülése szempontjából, állandóak és megismételhetőek maradnak. Azt, hogy mely minőségi tulajdonságok (és folyamat paraméterek) kritikusak, világosan meg kell határozni és dokumentálni, kockázatelemzés alapján.

Validálás

A validálás során használt berendezéseknek, létesítményeknek kvalifikált státuszban kell lenniük. A felhasznált műszereket kalibrálni kell. Kívánatos, hogy a validálásban a tényleges vizsgálatban résztvevő személyzet vegyen részt, akiket erre előre oktatni kell.

Validálás

A validálási terv minimálisan megkövetelt tartalma:

- A folyamat/rendszer leírása, hivatkozás a vizsgálati dokumentumokra,
- Feladatok és felelősségek,
- A vizsgálandó CQA-k és CPP-k összefoglalása,
- Egyéb, nem kritikus tulajdonságok és paraméterek, amiket monitorozni vagy tesztelni fognak,
- Berendezések, műszerek és létesítmények listája (beleértve a mérésre/monitorozásra használt eszközöket is),
- Az eredmények dokumentálásának a módja.

Validálás

A GLP minták szállításának validálása:
A szállítójármű egy mozgó raktár. Ennek megfelelően kell kvalifikálni, valamint a szállítás folyamatát ennek figyelembe vételével validálni. A validálás során messzemenőig figyelembe kell venni a tényleges szállítási körülményeket is időket, pl: környezeti hőmérsékletek és időbeni változásaik, szállítási csomagolás elrendezése (hidegsokk jégakkutól) és anyagai, évszakok, mechanikai behatások stb.

Validálás

A GLP minták szállításának validálása:

A kockázatelemzés itt sem úszható meg: a validálás során nem kontrollált tényezőket (pl. késés, monitorozó eszközök meghibásodása, hűtőközeg kifogyása, minták egyéb érzékenységei stb.) fel kell mérni. A kritikus környezeti tényezőket folyamatosan monitorozni kell minden szállítás során, hacsak nem igazolják ennek szükségtelenségét.

Validálás

A vizsgálat során használt analitikai módszereket validálni kell. Gyógyszerkönyvi vagy egyéb szabványos módszerek, vagy más, korábban már validált módszerek átvétele során a módszer verifikálását kell elvégezni. Ide kell érteni a tisztításvalidálás során (ld. később) használt módszereket is. Mikrobiológiai módszerek esetén igazolni kell, hogy sem a vizsgálati anyag, sem egyéb ágensek (pl. tisztítószer) nem befolyásolják az alkalmazott módszer megbízhatóságát.

Validálás

Analitikai módszerek esetén az alábbi jellemzőket vizsgálják a validálás során:

- Torzítás
- Pontosság
- Ismételhetőség
- Reprodukálhatóság
- Robusztusság
- Linearitás
- Specifikusság
- Kimutatási határ (LoD)
- Meghatározási határ (LoQ)

A vizsgálandó jellemzők függenek a tényleges módszertől és a vizsgálati terv követelményeitől.

Validálás

Tisztításvalidálás

A cél az, hogy kimutassuk, nem „maradt ott” anyag, vagy tisztítószer, ami a vizsgálati eredményeket befolyásolhatja. Főleg azokon a felületeken, amik kontaktusba kerülnek a mintákkal.

Ha „grouping-ot” és/vagy „bracketing-et” használnak, ennek létjogosultságát igazolni kell.

Meg kell határozni a tisztítás hatékonyságát befolyásoló tényezőket (operátorok, anyag oldékonysága, tisztítófolyadék mennyisége, hőmérséklete stb.) Ezek legrosszabb kombinációját kell használni a validáláshoz.

Köszönöm a figyelmet!



OECD

GLP Compliant



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti és
Élelmiszer-egészségügyi Intézet