

ANEXA 15

CALIFICAREA ȘI VALIDAREA

Principiu

Prezenta Anexă descrie principiile calificării și validării, care se aplică facilităților, echipamentelor, utilităților și proceselor utilizate în fabricația produselor medicinale și poate de asemenea, să se aplice opțional, în mod suplimentar pentru substanțele active, fără a introduce cerințe suplimentare la Partea a II-a a Ghidului BPF. Este o cerință a BPF ca fabricanții să controleze aspectele critice ale operațiilor lor specifice prin intermediul calificării și validării pe toată durata de viață a produsului și procesului. Schimbările planificate privind facilitățile, echipamentele, utilitățile și procesele, care pot afecta calitatea produsului, trebuie documentate oficial, iar impactul lor asupra statutului validării sau asupra strategiei de control trebuie evaluat. Sistemele computerizate utilizate în fabricația produselor medicinale trebuie de asemenea validate conform cerințelor din Anexa 11. Trebuie ținut cont de conceptele și îndrumările relevante din ghidurile ICH Q8, Q9, Q10 și Q11.

Generalități

Pe parcursul duratei de viață a produsului medicinal trebuie să se aplice principiile de management al riscului în domeniul calității. Ca parte a sistemului de management al riscului în domeniul sănătății, deciziile cu privire la domeniul și extinderea calificării și validării trebuie să se bazeze pe o evaluare de risc justificată și documentată cu privire la facilități, echipamente, utilități și procese. Validarea retrospectivă nu mai este considerată o abordare acceptabilă. Datele care stau la baza studiilor de calificare și validare care au fost obținute în afara propriilor programe ale fabricanților pot fi utilizate, cu condiția ca acest lucru să fie justificat și să existe o asigurare suficientă că au fost aplicate controale pe toată perioada de colectare a acestor date.

1. Organizarea și planificarea validării

1.1. Toate activitățile de calificare și validare trebuie planificate și trebuie să țină seama de durata de viață a facilităților, echipamentelor, utilităților, proceselor și produselor.

1.2 Activitățile de calificare și validare trebuie efectuate numai de personal instruit adecvat care să respecte proceduri aprobate.

1.3 Personalul care efectuează calificări/validări trebuie să raporteze așa cum este definit în sistemul calității în domeniul farmaceutic, deși nu neaparat către o funcție de management al calității sau de asigurarea calității. Totuși, trebuie să existe o supraveghere a calității adecvată cu privire la toată durata de viață a validării.

1.4. Elementele cheie ale programului de calificare și validare trebuie clar definite și documentate într-un plan standard de validare (PSV) sau în documente echivalente.

1.5 PSV sau documentul echivalent trebuie să definească sistemul de calificare/validare și să includă sau să facă referire la cel puțin următoarele:

- i. politica de calificare și validare;
- ii. structura organizatorică a activităților de calificare și validare, inclusiv rolurile și responsabilitățile;
- iii. o prezentare concisă a facilităților, sistemelor, echipamentelor și proceselor și a statutului calificării și validării lor;
- iv. controlul schimbării și managementul deviațiilor pentru calificare și validare;
- v. îndrumări privind întocmirea criteriilor de acceptare;
- vi. referiri la documentele existente;
- vii. strategia de calificare și validare, inclusiv recalificarea, acolo unde este aplicabil.

1.6 În cazul unor proiecte mari și complexe, planificarea este foarte importantă și întocmirea de planuri standard de validare separate poate aduce claritate.

1.7 O abordare pe bază de management al riscului în domeniul calității trebuie utilizată pentru activitățile de calificare și validare. Evaluarea riscului trebuie repetată, dacă este cazul, ținând cont de cunoștințele avansate

obținute din orice schimbare, în timpul fazei de proiectare sau de producție comercială. Modul în care evaluările riscului sunt utilizate pentru a sprijini activitățile de calificare și validare trebuie clar documentat.

1.8 În timpul activităților de calificare și validare trebuie efectuate verificări adecvate pentru a se asigura integritatea tuturor datelor obținute.

2. Documente, inclusiv PSV

2.1 Buna practică privind documentația este importantă pentru a sprijini managementul cunoașterii pe parcursul duratei de viață a produsului.

2.2 Toate documentele întocmite în timpul calificării și validării trebuie să fie aprobate și autorizate de personal adecvat așa cum este definit în sistemul de calitate în domeniul farmaceutic.

2.3 În proiectele de validare complexe, relațiile între documente trebuie clar definite.

2.4 Trebuie să se întocmească protocoale de validare care să definească sistemele critice, atributele, parametrii și criteriile de acceptabilitate asociate.

2.5 Dacă este cazul, documentele de calificare pot fi combinate, de ex. calificarea la instalare (CI) și calificarea operațională (CO).

2.6 Înainte de aprobare, personalul adecvat din cadrul companiei trebuie să confirme că protocoalele de validare și orice altă documentație, atunci când acestea provin de la o terță parte care furnizează servicii, sunt corespunzătoare și în conformitate cu procedurile interne. Protocoalele furnizorului pot fi completate cu documente/teste adiționale, înainte de a fi utilizate.

2.7 Orice schimbare semnificativă în timpul execuției față de protocolul aprobat (de ex. criteriile de acceptare, parametrii de operare etc.) trebuie documentată ca deviație și justificată în mod științific.

2.8 Rezultatele care nu se încadrează în limitele criteriilor de acceptare predefinite trebuie înregistrate ca deviații și investigate complet conform procedurilor locale. Orice implicații asupra validării trebuie discutate în raport.

2.9 Verificarea validării și concluziile acesteia trebuie raportate și rezultatele obținute trebuie prezentate pe scurt, comparativ cu criteriile de acceptare.

2.10 O eliberare oficială pentru următoarea etapă în cadrul procesului de calificare și validare trebuie autorizată de personal responsabil relevant, fie ca parte a aprobării raportului de validare, fie sub forma unui document rezumativ, separat. Se poate acorda aprobare a condiționată pentru a trece la următoarea etapă de calificare atunci când anumite criterii de acceptare sau deviații nu sunt complet investigate și există o evaluare documentată a faptului că nu există niciun impact semnificativ asupra următoarei activități.

3. Etapele de calificare a echipamentelor, facilităților, utilităților și sistemelor

3.1 Activitățile de calificare trebuie să ia în considerare toate etapele, de la dezvoltarea inițială a specificațiilor pentru cerințele utilizatorului până la utilizarea finală a echipamentului, facilității, utilității sau sistemului. Mai jos sunt indicate principalele etape și sunt sugerate câteva criterii (deși acestea depind de circumstanțele fiecărui proiect individual și pot fi diferite) care pot fi incluse în fiecare etapă:

Specificarea cerințelor utilizatorului (URS)

3.2 Specificația pentru un echipament, o facilitate, o utilitate sau un sistem trebuie definită în URS și/sau într-o specificație funcțională. Elementele esențiale de calitate trebuie incluse în această etapă și orice riscuri în domeniul BPF trebuie reduse la un nivel acceptabil. URS trebuie să fie un punct de referință pe tot parcursul duratei valabilității validării.

Calificarea proiectului

3.3. Următorul element în calificarea echipamentelor, facilităților, unităților sau sistemelor, este calificarea proiectului (CPr), prin care trebuie demonstrată și documentată, conformitatea proiectului cu buna practică de fabricație. Cerințele specificate în cerințele utilizatorului trebuie verificate în timpul calificării proiectului.

Testarea de acceptare la producător (FAT)/ testarea de acceptare la locul de fabricație (SAT)

3.4 Echipamentele, în special cele care includ tehnologii noi și complexe, pot fi evaluate, dacă este posibil, la sediul furnizorului înainte de livrare.

3.5 Înainte de instalare trebuie să se confirme că echipamentul corespunde cu URS/specificațiile funcționale la sediul furnizorului, dacă este cazul.

3.6 Când este adecvat și justificat, verificarea documentației și unele teste pot fi efectuate în timpul FAT sau în alte etape, fără a mai fi necesară repetarea în timpul calificării la instalare/operațională, dacă se poate demonstra că funcționalitatea nu este afectată de transport și instalare.

3.7 FAT poate fi completată de executarea SAT după recepția echipamentului la locul de fabricație.

Calificarea instalării (CI)

3.8. CI trebuie efectuată pentru echipamente, facilități, utilități sau sisteme.

3.9. CI trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:

- a) verificarea instalării corecte a componentelor, echipamentului, a tubulaturii, a utilităților și instrumentelor comparativ cu proiectele și specificațiile;
- b) verificarea instalării corecte în baza criteriilor pre-definite;
- c) colectarea și verificarea instrucțiunilor de operare și utilizare de la furnizor și a cerințelor privind întreținerea;
- d) calibrarea instrumentelor;
- e) verificarea materialelor de construcție.

Calificarea operațională (CO)

3.10. În mod normal, CO trebuie să urmeze după calificarea la instalare dar, în funcție de complexitatea echipamentului, poate fi realizată combinat în Calificarea instalării/operațională (CIO).

3.11 CO trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:

- a) teste care au rezultat din cunoașterea proceselor, sistemelor și a echipamentelor pentru a asigura funcționarea sistemului în conformitate cu proiectul;
- b) teste care să confirme limitele de operate inferioare și superioare și/sau condițiile „celui mai rău caz”.

3.12. Efectuarea cu succes a CO trebuie să permită finalizarea procedurilor de calibrare, de operare și curățare, a instruirii operatorilor și a cerințelor de întreținere preventivă.

Calificarea performanței (CP)

3.13 CP trebuie să urmeze după finalizarea reușită a CI și CO. Totuși, în unele cazuri poate fi adecvată realizarea sa împreună cu CO sau Validarea de Proces.

3.14. CP trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:

- a) teste, folosind materiale din fabricație, substituenți calificați sau produse simulate dovedite a avea un comportament similar în condiții normale de operare, în condiția cea mai rea referitoare la mărimea seriei;
- b) teste care să acopere intervalul de operare a procesului, cu excepția cazului în care există dovezi documentate din faza de dezvoltare care să confirme limitele de operare.

4. Recalificarea

4.1 Echipamentul, facilitățile, utilitățile și sistemele trebuie evaluate cu o frecvență adecvată pentru a confirma că rămân într-o stare controlată.

4.2 Atunci când este necesară recalificarea și se efectuează după o perioadă de timp specificată, această perioadă trebuie justificată și criteriile de evaluare definite. În plus, trebuie evaluată posibilitatea unor mici schimbări în timp.

5. Validarea procesului

Generalități

5.1. Cerințele și principiile conturate în acest capitol se referă la fabricarea formelor farmaceutice dozate. Ele cuprind validarea inițială a proceselor noi, validarea ulterioară a proceselor modificate, transferul între locurile de

fabricație și verificarea continuă a procesului. Se consideră implicit în această Anexă faptul că trebuie să existe un proces robust de dezvoltare a produsului pentru a permite o validare de proces reușită.

5.2 Capitolul 5 din prezenta anexă trebuie utilizat împreună cu ghidul actual al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) privind Validarea Procesului.

5.2.1 Ghidul privind Validarea Procesului intenționează să ofere numai îndrumări cu privire la informațiile și datele care trebuie transmise ca parte a documentelor depuse pentru autorizare. Totuși, cerințele BPF pentru validarea procesului trebuie să continue pe toată durata de viață al produsului.

5.2.2 Această abordare trebuie aplicată pentru a corela produsul cu dezvoltarea procesului și va asigura validarea procesului de fabricație comercială și menținerea procesului sub control în timpul producției comerciale de rutină.

5.3 Procesele de fabricație pot fi dezvoltate utilizând o abordare tradițională sau verificarea continuă. Totuși, indiferent de abordarea aleasă, procesele trebuie să se dovedească a fi robuste și să asigure constant calitatea oricărui produs, înainte ca acesta să fie eliberat pe piață. Procesele de fabricație care utilizează abordarea tradițională trebuie să urmeze, când este posibil, un program de validare prospectivă, înainte de certificarea produsului. Validarea retrospectivă nu mai este considerată o abordare acceptabilă.

5.4 Validarea procesului pentru produsele noi trebuie să acopere toate concentrațiile produsului și locurile de fabricație. Utilizarea principiului grupării produselor („bracketing”) poate fi justificată pentru produsele noi în cazul cunoașterii extinse a procesului din timpul etapei de dezvoltare în legătură cu un program adecvat de verificare continuă.

5.5 Pentru produsele care sunt transferate de la un loc de fabricație la altul sau în cadrul aceluiași loc de fabricație, numărul seriilor de validare în cadrul validării procesului poate fi redus utilizând abordarea grupării produselor. Totuși, trebuie să fie disponibile cunoștințele existente despre produs, inclusiv validarea anterioară. Dacă se justifică, principiul grupării produselor se poate utiliza pentru diferite concentrații, mărimi de serie și/sau mărimi/tipuri de ambalaje.

5.6 Pentru transferul locului de fabricație al produselor patrimoniale („legacy products”), procesul de fabricație și controalele trebuie să se facă în conformitate cu autorizația de comercializare și să îndeplinească standardele curente ale autorizațiilor de comercializare pentru produse de acest tip. Dacă este cazul, trebuie depuse variații la autorizația de comercializare.

5.7 Validarea procesului trebuie să stabilească dacă procesul poate să respecte în mod consecvent toate atributele de calitate și parametrii de proces care sunt considerați importanți pentru asigurarea statutului validat și a unei calități acceptabile a produsului. Trebuie clar documentată justificarea conform căreia parametrii de proces și atributele de calitate sunt identificați ca fiind critici sau nu, ținând cont de rezultatele activităților de evaluare a riscului.

5.8 În mod normal, seriile fabricate pentru validarea de proces trebuie să aibă aceeași mărime ca seriile care se intenționează a fi comercializate, iar utilizarea oricărei alte mărimi de serie trebuie justificată sau specificată în alte secțiuni ale Ghidului BPF.

5.9 Echipamentele, facilitățile, utilitățile și sistemele utilizate pentru validarea de proces trebuie calificate. Metodele de testare trebuie validate conform scopului pentru care vor fi utilizate.

5.10 Indiferent de abordarea utilizată, cunoașterea procesului din studiile de dezvoltare sau din alte surse trebuie să fie accesibilă locului de fabricație pentru toate produsele, dacă nu se justifică altfel, și trebuie să constituie baza activităților de validare.

5.11 Pentru seriile de validare a procesului, poate fi implicat personal de la producție, dezvoltare sau de la un loc de fabricație de la care s-a transferat procesul. Seriile pot fi fabricate utilizând personal instruit în acord cu cerințele BPF și utilizând documentația aprobată. Este de așteptat ca personalul din producție să fie implicat în fabricația seriilor de validare pentru a ușura înțelegerea procesului.

5.12 Furnizorii de materii prime și materiale de ambalare critice trebuie să fie calificați înainte de fabricația seriilor de validare; orice altă situație trebuie documentată pe baza aplicării principiilor de management al riscului în domeniul calității.

5.13 Este foarte important să fie disponibile cunoștințe de bază privind procesul, pentru a justifica domeniul de proiectare (dacă s-a utilizat) și pentru dezvoltarea oricăror modele matematice (dacă au fost utilizate) pentru a confirma o strategie de control a procesului.

5.14 Atunci când seriile de validare sunt eliberate pentru a fi distribuite pe piață, acest lucru trebuie definit anterior. Condițiile în care au fost fabricate trebuie să respecte integral BPF, criteriile de acceptare a validării, criteriile privind verificarea continuă a procesului (dacă s-a utilizat) și autorizația de comercializare sau autorizația de studiu clinic.

5.15. Referiri la validarea procesului în cazul produselor medicinale pentru investigație clinică se găsesc în Anexa 13.

Validarea concurentă

5.16. În situații excepționale, atunci când există un raport beneficiu-risc puternic în favoarea animalului, se poate accepta ca fabricația de rutină să înceapă și să se utilizeze validarea concurentă, înainte ca programul de validare să se termine. Totuși, decizia privind efectuarea unei validări concurente trebuie justificată, documentată în PSV și aprobată de personal autorizat.

5.17. Atunci când se utilizează validarea concurentă, trebuie să existe suficiente date care să vină în sprijinul concluziei că orice serie de produs este uniformă și îndeplinește criteriile de acceptare definite. Rezultatele și concluzia trebuie documentate oficial și trebuie să fie disponibile Persoanei Calificate înainte de certificarea seriei.

Validarea de proces tradițională

5.18 În abordarea tradițională, pentru a confirma reproductibilitatea sunt fabricate un număr de serii de produs finit în condiții de rutină.

5.19 Numărul de serii fabricate și numărul de probe prelevate trebuie să se bazeze pe principiile de management al riscului, să permită stabilirea intervalului normal de variație și a tendințelor și să furnizeze suficiente date pentru evaluare. Fiecare fabricant trebuie să determine și să justifice numărul de serii necesar pentru a demonstra un nivel ridicat de încredere că procesul este capabil să producă constant un produs de calitate.

5.20 Fără a aduce atingere art. 5.19, se consideră în general acceptabil că un număr de minim trei serii consecutive fabricate în condiții de rutină poate constitui o validare de proces. Un număr alternativ de serii poate fi justificat ținând cont de folosirea unor metode de fabricație standard sau dacă produse sau procese similare sunt deja utilizate la locul de fabricație. Un exercițiu de validare inițial cu trei serii poate fi necesar a fi suplimentat cu date obținute din serii ulterioare ca parte a exercițiului de verificare continuă a procesului.

5.21 Trebuie întocmit un protocol de validare a procesului care să definească parametrii critici de proces (PCP), atributele critice de calitate (ACC) și criteriile de acceptare asociate care trebuie să se bazeze pe datele de dezvoltare sau pe cunoașterea documentată a procesului.

5.22 Protocoalele de validare de proces trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:

- i. o scurtă descriere a procesului și o referință la Dosarul Standard de Serie relevant;
- ii. funcții și responsabilități;
- iii. rezumatul ACC care vor fi investigate;
- iv. rezumatul PCP și limitele lor;
- v. rezumatul altor atribute și parametri (ne-critici) care vor fi investigați sau monitorizați în timpul activității de validare și motivul includerii lor;
- vi. lista echipamentelor/facilităților care vor fi utilizate (inclusiv echipamentul de măsurare/monitorizare/înregistrare) și statutul calibrării lor;
- vii. lista metodelor analitice și validarea metodelor, după caz;
- viii. controalele în proces propuse, criteriile lor de acceptare și motivul(motivele) pentru care este selectat fiecare control în proces;
- ix. teste suplimentare care vor fi efectuate împreună cu criteriile de acceptare;
- x. planul de prelevare și motivația care stă la baza acestuia;
- xi. metode de înregistrare și evaluare a rezultatelor;
- xii. procesul de eliberare și certificare a seriilor (dacă este cazul).

Verificarea continuă a procesului

5.23 Pentru produsele dezvoltate conform abordării calității începând cu etapa de proiectare, atunci când în faza de dezvoltare s-a stabilit în mod științific că strategia de control stabilită asigură un grad ridicat de încredere

în calitatea produsului, atunci verificarea continuă a procesului poate fi utilizată ca o alternativă la validarea de proces tradițională.

5.24 Trebuie definită metoda prin care procesul va fi verificat. Trebuie să existe o strategie de control justificată științific pentru atributele referitoare la materii prime, atributele critice de calitate și parametrii critici de proces pentru a confirma realizarea produsului. Aceasta trebuie să includă de asemenea evaluări periodice ale strategiei de control. Tehnologia analitică de proces și diverse controale statistice de proces pot fi utilizate ca instrumente. Fiecare fabricant trebuie să determine și să justifice numărul de serii necesar pentru a demonstra un nivel ridicat de încredere că procesul este capabil să producă în mod constant un produs de calitate.

5.25 Sunt aplicabile și principiile generale prezentate la punctele 5.1-5.14.

Abordarea hibridă

5.26 Poate fi utilizat un hibrid între abordarea tradițională și verificarea continuă a procesului atunci când există o cunoaștere și înțelegere importante a produsului și procesului care au fost obținute din experiența de fabricație și din datele din istoricul seriilor.

5.27 De asemenea, această abordare poate fi utilizată pentru orice activitate de validare după schimbări sau în timpul verificării continue a procesului deși inițial produsul a fost validat utilizând abordarea tradițională.

Verificarea continuă a procesului pe parcursul duratei de viață

5.28 Paragrafele 5.28-5.32 sunt aplicabile pentru toate cele trei abordări privind validarea de proces menționate anterior, adică tradițională, continuă și hibrid.

5.29 Fabricanții trebuie să-și monitorizeze calitatea produsului pentru a se asigura că pe tot parcursul duratei de viață acesta se menține într-o stare controlată, iar principalele tendințe ale procesului sunt evaluate.

5.30 Extinderea și frecvența verificării continue de proces trebuie revizuite periodic. Oricând pe parcursul duratei de viață a produsului, poate fi necesară modificarea cerințelor ținând cont de nivelul actual de înțelegere a procesului și de performanța procesului.

5.31 Verificarea continuă a procesului trebuie efectuată conform unui protocol aprobat sau unui document echivalent și trebuie pregătit un raport corespunzător pentru a documenta rezultatele obținute. Trebuie utilizate instrumente statistice atunci când este cazul, pentru a veni în sprijinul concluziilor cu privire la variabilitatea și capabilitatea unui proces, cu scopul asigurării unui control adecvat.

5.32 Verificarea continuă a procesului trebuie utilizată pe tot parcursul duratei de viață, pentru a sprijini statutul validat al produsului așa cum a fost el documentat în Analiza Calității Produsului. Schimbările treptate pe parcursul timpului trebuie de asemenea luate în considerare și trebuie evaluată necesitatea unor acțiuni suplimentare, de ex. intensificarea prelevării.

6. Verificarea transportului

6.1 Produsele finite, produsele medicinale pentru investigație clinică, produsele vrac și probele prelevate trebuie transportate de la locul de fabricație în acord cu condițiile definite în autorizația de comercializare, cu eticheta aprobată, cu specificația produsului, sau așa cum justifică fabricantul.

6.2 Este cunoscut faptul că verificarea transportului poate fi dificilă deoarece sunt implicați factori variabili, totuși, rutele de transport trebuie clar definite. Variațiile sezoniere și de altă natură trebuie luate în considerare în timpul verificării transportului.

6.3 Trebuie întocmită o evaluare a riscului care să ia în considerare impactul variabilelor asupra procesului de transport, altele decât acele condiții care sunt permanent controlate sau monitorizate, de ex. întârzieri în transport, defectarea dispozitivelor de monitorizare, umplerea cu azot lichid, sensibilitatea produsului și orice alți factori relevanți.

6.4 Ca urmare a condițiilor variabile estimate a avea loc pe parcursul transportului, dacă nu se justifică altfel, trebuie efectuată monitorizarea continuă și înregistrarea oricăror condiții de mediu critice la care produsul poate fi supus.

7. Validarea ambalării

7.1 Variațiile parametrilor echipamentului de procesare în special în timpul ambalării primare poate avea un impact semnificativ asupra integrității și funcționării corecte a ambalajului, de ex. blistere, saci și componente sterile, prin urmare echipamentele de ambalare primară și secundară trebuie calificate.

7.2 Calificarea echipamentului utilizat pentru ambalarea primară trebuie efectuată pentru minimul și maximul intervalului de operare definit pentru parametrii critici de proces cum ar fi temperatura, viteza mașinii și presiunea de sigilare sau pentru orice alți factori.

8. Calificarea utilităților

8.1 Calitatea aburului, apei, aerului, a altor gaze etc. trebuie confirmată după instalare conform etapelor de calificare descrise mai sus în Secțiunea 3.

8.2 Perioada și extinderea calificării trebuie să țină cont de orice variații sezoniere, dacă este cazul și de utilizarea prevăzută pentru acea utilitate.

8.3 Pentru a diminua orice risc de eșec, trebuie realizată o evaluare a riscului atunci când există un contact direct cu produsul, de ex. pentru sistemele de încălzire, ventilație și aer-condiționat (IVAC) sau un contact indirect cum ar fi de exemplu prin intermediul unui schimbător de căldură.

9. Validarea metodelor de testare

9.1 Când este necesar, toate metodele de testare analitică folosite în timpul calificărilor, validărilor sau curățării trebuie validate având limite de detecție și cuantificare adecvate, așa cum este definit în Capitolul 6 al Ghidului de bună practică de fabricație.

9.2 Atunci când se efectuează testarea microbiologică a produsului, metoda trebuie validată pentru a confirma că produsul nu influențează recuperarea microorganismelor.

9.3 Atunci când se efectuează testarea microbiologică a suprafețelor în camerele curate, trebuie validată metoda de testare pentru a confirma că agentul de sanitizare nu influențează recuperarea microorganismelor.

10. Validarea curățării

10.1. Validarea curățării trebuie făcută pentru a confirma eficacitatea procedurii de curățare pentru toate echipamentele care intră în contact cu produsul. Pe baza unei justificări științifice adecvate, pot fi utilizați agenți de simulare. Atunci când sunt grupate echipamente similare, este necesară justificarea echipamentului specific selectat pentru validarea curățeniei.

10.2 Verificarea vizuală a curățeniei este o parte importantă a criteriilor de acceptare pentru validarea curățării. În general nu este acceptabil ca acest criteriu să fie singurul folosit. Nu se consideră o practică acceptabilă aplicarea de curățări repetate și retestări până se obțin rezultate satisfăcătoare pentru reziduuri.

10.3 Este cunoscut faptul că finalizarea unui program de validare a curățării poate dura o perioadă de timp și poate fi necesară o validare cu verificare după fiecare serie în cazul anumitor produse, de ex. produse medicinale pentru investigație clinică. Trebuie să existe date suficiente din verificări pentru a veni în sprijinul concluziei că echipamentul este curat și disponibil pentru a fi utilizat.

10.4 Validarea trebuie să țină cont de nivelul de automatizare din procesul de curățare. Atunci când se folosește un proces automat, utilitatea sau echipamentul respectiv trebuie validat pe tot intervalul lor normal de operare.

10.5 Trebuie întocmită o evaluare pentru toate procesele de curățenie pentru a determina factorii variabili care influențează eficacitatea și performanța curățării, de ex. operatorii, nivelul detaliilor din procedură cum ar fi timpul de clătire etc. Dacă factorii variabili au fost identificați, cazul cel mai rău posibil trebuie utilizat ca bază pentru studiile de validare a curățării.

10.6 Limitele pentru reziduuri de produs trebuie să se bazeze pe evaluarea toxicologică. Justificarea limitelor selectate trebuie documentată într-o evaluare a riscului care include toate referințele doveditoare. Trebuie stabilite limite privind îndepărtarea agenților de curățenie utilizați. Criteriile

de acceptare trebuie să țină cont de efectul potențial cumulativ al multiplelor piese de echipament în succesiunea echipamentelor de proces.

10.6.1 Macromoleculele și peptidele cu utilizare terapeutică sunt cunoscute a se degrada și denatura când sunt expuse la valori extreme de pH și/sau de temperatură și, pot deveni farmacologic inactive. O evaluare toxicologică poate să nu fie aplicabilă în astfel de circumstanțe.

10.6.2 Nu este fezabilă testarea reziduurilor specifice de produs și pot fi selectați alți parametri reprezentativi, de. ex. carbon organic total (TOC) și conductivitate.

10.7 Riscul prezentat de contaminarea microbiană sau cu endotoxine trebuie luat în considerare în timpul dezvoltării protoalelor de validare a curățării.

10.8 Trebuie luată în considerare influența perioadei de timp dintre fabricație și curățare și a celei dintre curățare și utilizare pentru a defini timpii de menținere a statutului „curat”, respectiv „murdar” pentru procesul de curățare.

10.9 Atunci când se efectuează fabricație în campanie, impactul privind ușurința cu care se face curățenie la sfârșitul campaniei trebuie luată în considerare, iar durata maximă a campaniei (ca timp și/sau număr de serii) trebuie să constituie baza pentru exercițiile de validare a curățării.

10.10 Atunci când se utilizează abordarea produsului care reprezintă cazul cel mai rău posibil ca model pentru validarea curățării, trebuie furnizată o justificare științifică privind alegerea produsului care reprezintă cazul cel mai rău posibil și trebuie evaluat impactul introducerii unui nou produs la locul de fabricație. Criteriile pentru determinarea cazului cel mai rău posibil pot include solubilitatea, ușurința de curățare, toxicitatea și potența.

10.11 Protoalele de validare a curățării trebuie să specifice sau să facă referire la locurile de unde se prelevează probe, cu justificarea alegerii acestor locuri și să definească criteriile de acceptare.

10.12 Prelevarea trebuie efectuată prin metoda tamponului și/sau metoda clătirii sau prin alte metode în funcție de echipamentul de fabricație. Materialul și metoda de prelevare nu trebuie să influențeze rezultatul. Trebuie demonstrat că este posibilă recuperarea pentru toate materialele care intră în contact cu produsul, care sunt prelevate de pe echipament, prin toate metodele de prelevare utilizate.

10.13 Procedura de curățare trebuie aplicată de un număr de ori adecvat, stabilit pe baza analizei riscului și trebuie să fie îndeplinite criteriile de acceptare pentru a demonstra că metoda este validată.

10.14 Atunci când un proces de curățare nu este eficient sau nu este adecvat pentru unele echipamente, trebuie să se utilizeze echipamente dedicate sau alte măsuri adecvate pentru fiecare produs așa cum se precizează în capitolele 3 și 5 ale Ghidului BPF Partea I.

10.15 Atunci când se efectuează curățare manuală, este important în mod special ca eficacitatea procesului manual să fie confirmată cu o frecvență justificată.

11. Controlul schimbărilor

11.1. Controlul schimbării este o parte importantă a managementului cunoașterii și trebuie tratat ca parte a sistemului calității în domeniul farmaceutic.

11.2 Trebuie să existe proceduri scrise care să descrie măsurile care trebuie luate, dacă se propune o schimbare referitoare la o materie primă, component al produsului, echipament, localuri, gama de produse, metoda de fabricație sau de testare, sau orice altă schimbare pe parcursul duratei de viață care poate afecta calitatea sau reproductibilitatea procesului.

11.3 Acolo unde se utilizează domeniul de proiectare (design space), impactul schimbărilor asupra domeniului de proiectare trebuie luat în considerare comparativ cu cel aprobat în autorizația de comercializare și trebuie evaluată necesitatea unor acțiuni de reglementare.

11.4 Trebuie utilizat managementul riscului în domeniul calității pentru a evalua schimbările planificate cu scopul de a determina impactul potențial asupra calității produsului, sistemelor de calitate în domeniul farmaceutic, documentației, validării, statutului autorizării, calibrării, întreținerii și asupra oricăror altor sisteme pentru a evita consecințele neintenționate și pentru a planifica orice validare de proces, verificare sau recalificare necesare.

11.5 Schimbările trebuie autorizate și aprobate de persoane responsabile sau de personal relevant, împuternicit în acord cu sistemul calității în domeniul farmaceutic.

11.6 Înainte de aprobarea finală a schimbării trebuie analizate datele furnizate în susținerea deciziei, de ex. copii ale documentelor, pentru a confirma că impactul schimbării a fost demonstrat.

11.7 După implementare și când este cazul, trebuie efectuată o evaluare a eficacității schimbării pentru a confirma că aceasta a fost implementată cu succes.

Glosar

În cele ce urmează sunt definiți termenii utilizați în prezenta anexă, referitori la calificare și validare, care nu apar în glosarul ghidului curent.

Abordare tradițională: o abordare a dezvoltării produsului în care punctele stabilite și intervalul de operare a parametrilor de proces sunt definite pentru a asigura reproductibilitatea.

Agenți de simulare: un material care aproximează îndeaproape caracteristicile fizice și, unde este practic, cele chimice (de ex. vâscozitate, dimensiunea particulelor, pH etc.) ale produsului supus validării.

Atribut critic de calitate (ACC): o proprietate sau caracteristică fizică, chimică, biologică sau microbiologică care trebuie să se încadreze în limite, într-un interval sau o distribuție aprobate, pentru a asigura calitatea dorită a produsului.

Calificarea instalării: verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilitățile, sistemele și echipamentele instalate sau modificate, sunt conforme cu proiectul aprobat și cu recomandările fabricantului.

Calificarea operațională: verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilitățile sistemele și echipamentele instalate sau modificate, operează în limitele stabilite anticipat.

Calificarea performanțelor: verificarea, pe bază de documente, care atestă că sistemele și echipamentele pot funcționa eficient și reproductibil, conform metodelor aprobate pentru proces și a specificațiilor produsului.

Calificarea proiectării: verificarea, pe bază de documente, care atestă că proiectul propus pentru facilități, sisteme și echipamente este corespunzător scopului propus.

Calitatea începând cu etapa de proiectare (quality by design): o abordare sistematică care începe cu obiective predefinite și pune accent pe înțelegerea produsului și procesului și pe controlul procesului, pe baze științifice și de management al riscului în domeniul calității.

„Cazul cel mai rău”: o condiție, sau un set de condiții care include limitele superioare și inferioare și circumstanțele procesării, prevăzute în procedurile standard de operare, care asigură cea mai mare șansă de eșec a procesului sau a produsului, în comparație cu condițiile ideale. Astfel de condiții nu induc neapărat un eșec de proces sau produs.

Cerințele utilizatorului: un set de cerințe ale proprietarului, ale utilizatorului și cerințe tehnologice, necesare și suficiente pentru a crea un proiect fezabil care să îndeplinească scopul intenționat al sistemului.

Controlul schimbării: un sistem oficial prin care reprezentanți calificați aparținând unor discipline corespunzătoare verifică schimbările propuse sau pe cele actuale, care pot afecta statutul validat al facilităților, sistemelor, echipamentelor sau proceselor. Scopul este de a determina necesitatea unei acțiuni care să asigure și să documenteze că sistemul este menținut în starea validată.

Domeniul de proiectare (design space): combinația și interacțiunea multidimensională a variabilelor de intrare (de ex. atributele materialelor) și a parametrilor de proces despre care s-a demonstrat că asigură calitatea. Lucrul în cadrul domeniului de proiectare nu este considerat schimbare. Ieșirea din domeniul de proiectare se consideră a fi o schimbare care în mod normal trebuie să inițieze procesul de schimbare în domeniul reglementărilor post-aprobare. Domeniul de proiectare este propus de aplicant și face subiectul evaluării și aprobării în cadrul procesului de autorizare (ICHQ8).

Durata de viață: toate etapele din viața unui produs, echipament sau facilitate de la dezvoltarea sau utilizarea inițială până la încetarea utilizării.

Managementului cunoașterii: o abordare sistematică a achiziției, analizei, depozitării și diseminării informațiilor. (ICHQ10).

Managementul riscului în domeniul calității: un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și analiză a riscurilor în domeniul calității pe durata de viață. (ICHQ9).

Parametru critic de proces (PCP): un parametru de proces a cărui variabilitate are un impact asupra atributelor critice de calitate și deci, trebuie monitorizat sau controlat pentru a asigura că procesul produce calitatea dorită. (ICHQ8).

Principiul grupării produselor (bracketing approach): o abordare științifică a validării bazată pe risc, astfel încât doar seriile aflate la extremele anumitor factori de proiectare determinați și justificați, cum ar fi concentrația, mărimea seriei și/sau mărimea ambalajului, sunt testate în timpul procesului de validare. Conceptul presupune că validarea oricărui nivel intermediar este reprezentată prin validarea extremelor. Atunci când este validată o gamă de concentrații, principiul grupării produselor poate fi aplicat dacă concentrațiile sunt identice sau în strânsă legătură cu compoziția, de ex. pentru o gamă de comprimate fabricate cu greutate diferite la comprimare dintr-o bază de granule similare sau pentru o gamă de capsule fabricate prin umplerea de greutate diferite în capsulă din aceeași compoziție de bază în capsule de mărimi diferite. Principiul grupării produselor poate fi aplicat pentru mărimi diferite de recipiente sau diferite tipuri de materiale umplute în același tip de recipient închis.

Realizarea produsului: obținerea unui produs cu atribute de calitate adecvate pentru îndeplinirea cerințelor pacienților, ale profesioniștilor în domeniul sănătății și ale autorităților de reglementare și cerințelor clienților interni. (ICHQ10).

Stare controlată: o condiție prin care un set de controale asigură în mod consistent o performanță acceptabilă a produsului și a calității produsului.

Strategie de control: un set de controale planificate derivate din înțelegerea actualizată a produsului și a procesului, care asigură realizarea procesului și calitatea produsului. Controalele pot include parametri și atribute referitoare la substanța activă, materialele și componentele produsului, facilități și condițiile de operare a echipamentelor, controale în proces, specificații ale produsului finit și metodele asociate, precum și frecvența de monitorizare și control (ICH Q10).

Validarea concurentă: validarea realizată în circumstanțe excepționale, justificată pe baza unor beneficii semnificative ale pacientului, atunci când protocolul de validare este executat concurent cu comercializarea seriilor de validare.

Validarea curățării: dovada, pe bază de documente, a faptului că o procedură de curățenie aprobată va îndepărta de fiecare dată produsul anterior sau agenții de curățare utilizați pentru echipament, sub o limită stabilită științific pentru nivelul maxim de reziduu admis.

Validarea procesului: evidența, pe bază de documente care atestă că procesul, condus la parametrii stabiliți, se desfășoară eficient și reproductibil pentru a fabrica produse medicinale care să se încadreze în specificațiile și caracteristicile de calitate prestabilite.

Validarea prospectivă: validarea desfășurată înaintea începerii activității de fabricație de rutină a produselor care se intenționează a fi comercializate.

Verificarea continuă a procesului: o abordare alternativă a validării de proces prin care performanța procesului de fabricație este continuu monitorizată și evaluată. (ICHQ8).

Verificarea pe parcursul procesului (cunoscută ca verificarea continuată a procesului): dovezi documentate că procesul rămâne într-o stare de control pe parcursul fabricației comerciale.

Verificarea curățării: culegerea de dovezi prin analiză chimică după fiecare serie/campanie pentru a arăta că reziduurile de produs anterior sau de agenți de curățare utilizați pentru echipament au fost reduse sub o limită stabilită științific pentru nivelul maxim de reziduu.