

## Aneks 15

### **KVALIFIKACIJA I VALIDACIJA**

#### **Načelo**

Ovaj aneks opisuje načela kvalifikacije i validacije koji se primjenjuju na pogone, opremu, pomoćne sisteme i procese u proizvodnji lijekova, a može da se koristi i kao dodatno uputstvo za aktivne supstance bez uvođenja dodatnih zahtjeva u odnosu na Drugi dio smjernice dobre proizvođačke prakse. Zahtjev dobre proizvođačke prakse je da proizvođači kontrolišu kritične aspekte određenih operacija kroz kvalifikaciju i validaciju tokom životnog ciklusa proizvoda i procesa. Svaka planirana izmjena u vezi sa pogonima, opremom, pomoćnim sistemima i procesima, koja može da utiče na kvalitet proizvoda, treba da se zvanično dokumentuje i da se procijeni njen uticaj na validacioni status i kontrolnu strategiju. Kompjuterizovani sistemi koji se koriste u proizvodnji treba da se validiraju u skladu sa Aneksom 11. Takođe, treba uzeti u obzir relevantne koncepte i smjernice *ICH Q8, Q9, Q10 i Q11*.

#### **Opšte**

Pristup upravljanja rizikom kvaliteta treba da se primjeni na cio životni ciklus lijeka. Kao dio sistema upravljanja rizikom kvaliteta, odluke o obimu i sadržaju kvalifikacija i validacija treba da se zasnivaju na opravdanoj i dokumentovanoj procjeni rizika u vezi sa pogonima, opremom, pomoćnim sistemima i procesima. Pristup retrospektivne validacije se više ne smatra prihvatljivim. Podaci koji podržavaju kvalifikacione i/ili validacione studije, a koji su dobijeni iz izvora van sopstvenog programa proizvođača mogu da se koriste pod uslovom da je ovaj pristup dokumentovano opravdan i da postoji adekvatno obezbjeđenje da su postojale kontrole tokom prikupljanja tih podataka.

#### **1. ORGANIZACIJA I PLANIRANJE KVALIFIKACIJE I VALIDACIJE**

- 1.1 Sve kvalifikacione i validacione aktivnosti treba da se planiraju i da se uzmu u obzir životni ciklus pogona, opreme, pomoćnih sistema, procesa i proizvoda.
- 1.2 Aktivnosti kvalifikacije i validacije može da obavlja samo odgovarajuće obučeno osoblje koje postupa u skladu sa odobrenim procedurama.
- 1.3 Izveštavanje od strane osoblja koje se bavi aktivnostima kvalifikacije i validacije treba da bude definisano u Farmaceutskom sistemu kvaliteta iako ovo nije obavezna funkcija upravljanja kvalitetom ili obezbjeđenja kvaliteta. Međutim, treba da postoji odgovarajući nadzor kvaliteta u toku cijelog životnog ciklusa validacije.
- 1.4 Ključni elementi programa kvalifikacije i validacije na određenom mjestu proizvodnje treba da budu jasno definisani i dokumentovani u glavnom planu validacije (*VMP*) ili u ekvivalentnom dokumentu.
- 1.5 Glavni plan validacije (*VMP*) ili ekvivalentan dokument treba da definiše sistem kvalifikacije/validacije i da sadrži reference ili da upućuje na najmanje sljedeće:
  - i. politiku kvalifikacije i validacije;

- ii. organizacionu strukturu, uključujući zaduženja i odgovornosti za kvalifikacione i validacione aktivnosti;
  - iii. sažet pregled prostora, opreme, sistema i procesa na mjestu proizvodnje i njihov kvalifikacioni i validacioni status;
  - iv. kontrolu izmjena i upravljanje neusaglašenostima u vezi sa kvalifikacijom i validacijom;
  - v. uputstvo za određivanje kriterijuma prihvatljivosti;
  - vi. upućivanje, odnosno vezu sa postojećim dokumentima;
  - vii. strategiju kvalifikacije i validacije, uključujući i rekvalifikacije kada je to primjenljivo.
- 1.6 Za velike i složene projekte planiranje ima dodatni značaj, a posebni planovi validacije mogu da doprinesu jasnoći.
- 1.7 Za kvalifikacione i validacione aktivnosti treba da se primjeni pristup upravljanja rizikom kvaliteta. Sa povećanjem znanja i razumijevanja za bilo koju promjenu tokom faze razvoja ili komercijalne proizvodnje, po potrebi treba ponovo da se izvrši procjena rizika. Način na koji se procjena rizika koristi kao podrška kvalifikacionim i validacionim aktivnostima treba da bude jasno dokumentovan.
- 1.8 Da bi se obezbijedio integritet dobijenih podataka, odgovarajuće provjere treba da budu dio kvalifikacionih i validacionih aktivnosti.

## **2. DOKUMENTACIJA, UKLJUČUJUĆI GLAVNI PLAN VALIDACIJE (VMP)**

- 2.1 Dobra dokumentaciona praksa je važna podrška upravljanju znanjem tokom cijelog životnog ciklusa proizvoda.
- 2.2 Svi dokumenti generisani tokom kvalifikacije i validacije treba da budu odobreni i potpisani od strane za to ovlašćenih osoba kako je to definisano u Farmaceutskom sistemu kvaliteta.
- 2.3 Međusobna veza između dokumenata u složenim validacionim projektima treba jasno da se definiše.
- 2.4 Treba da se pripreme validacioni protokoli u kojima su definisani kritični sistemi, karakteristike i parametri i sa njima povezani kriterijumi prihvatljivosti.
- 2.5 Kvalifikaciona dokumentacija može da se kombinuje međusobno, gdje je to primjenljivo, npr. instalaciona kvalifikacija (*IQ*) i operaciona kvalifikacija (*OQ*).
- 2.6 Kada validacione protokole i drugu dokumentaciju obezbjeđuje treća strana koja je davalac usluga validacije, odgovarajuće osoblje na mjestu proizvodnje treba, prije odobravanja, da potvrdi njihovu podobnost i usaglašenost sa internim procedurama.

Protokoli dobavljača mogu, prije upotrebe, da se dopune dodatnom dokumentacijom/testovima.

- 2.7 Sve značajne izmjene odobrenog protokola tokom izvršenja, npr. kriterijumi prihvatljivosti, operacioni parametri i sl., treba da se dokumentuju kao odstupanja i da se zvanično naučno opravdaju.
- 2.8 Rezultati koji ne ispunjavaju prethodno definisane kriterijume prihvatljivosti treba da se zabilježe kao odstupanja i u potpunosti da se istraže u skladu sa procedurom proizvođača. Bilo kakvi efekti na validaciju treba da se objasne u izveštaju.
- 2.9 Izveštaj treba da sadrži pregled i zaključke validacije, kao i sažetak dobijenih rezultata u odnosu na kriterijume prihvatljivosti. Sve naknadne promjene kriterijuma prihvatljivosti treba da budu naučno opravdane, a kao krajnji rezultat validacije treba da se da zaključak sa preporukama.
- 2.10 Nadležne odgovorne osobe treba da daju zvanično odobrenje za sljedeću fazu procesa kvalifikacije i validacije, bilo kroz odobravanje izveštaja validacije ili kao poseban sažet dokument. Uslovna saglasnost za prelazak u sljedeću fazu kvalifikacije može da se da kada određeni kriterijumi prihvatljivosti ili odstupanja nijesu u potpunosti riješeni i kada postoji dokumentovana procjena da nema značajnog uticaja na sljedeću aktivnost.

### **3. FAZE KVALIFIKACIJA OPREME, POGONA, POMOĆNIH SISTEMA I SISTEMA**

- 3.1 Kvalifikacione aktivnosti treba da obuhvate sve faze, počev od početnog razvoja specifikacije zahtjeva korisnika pa sve do prestanka upotrebe opreme, pogona, pomoćnih sistema i sistema. Glavne faze i neki predloženi kriterijumi (iako to zavisi od individualnih okolnosti projekta i mogu da se razlikuju), koji mogu da budu uključeni u svaku fazu su sljedeći:

#### ***Specifikacija zahtjeva korisnika (URS)***

- 3.2 Specifikacija opreme, pogona, pomoćnih sistema ili sistema mora da bude definisana u *URS* i/ili funkcionalnoj specifikaciji. U ovoj fazi treba da budu implementirani suštinski elementi kvaliteta, a svi rizici dobre proizvođačke prakse svedeni na prihvatljiv nivo. *URS* treba da bude referentna tačka tokom čitavog životnog ciklusa validacije.

#### ***Kvalifikacija dizajna (DQ)***

- 3.3 Sljedeća faza u kvalifikaciji opreme, pogona, pomoćnih sistema ili sistema je *DQ* u kojoj treba da se dokaže i dokumentuje usaglašenost dizajna sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse. Tokom kvalifikacije dizajna treba da se potvrde zahtjevi iz *URS*.

#### ***Testiranje prihvatljivosti u fabrici dobavljača (FAT)/Testiranje prihvatljivosti na mjestu proizvodnje (SAT)***

- 3.4 Oprema, naročito ako sadrži nove ili složene tehnologije, može prije isporuke da bude procjenjena kod dobavljača opreme, ako je to primjenljivo.

- 3.5 Prije instalacije može kod dobavljača opreme da bude potvrđeno da oprema odgovara *URS*/funkcionalnoj specifikaciji, ako je primjenljivo.
- 3.6 Kada je to odgovarajuće i zvanično obrazloženo pregled dokumentacije i neki testovi mogu da se izvrše u toku *FAT* ili u drugim fazama, bez potrebe da se ponavljaju na mjestu proizvodnje u toku *IQ/OQ*, ako može da se dokaže da transport i instaliranje nijesu imali uticaja na funkcionalnost.
- 3.7 *FAT* može da bude dopunjen izvršenjem *SAT* nakon prijema opreme na mjestu proizvodnje.

### ***Instalaciona kvalifikacija (IQ)***

- 3.8 Instalaciona kvalifikacija (*IQ*) treba da se sprovede na opremi, pogonima/prostorima, pomoćnim sistemima ili sistemima.
- 3.9 *IQ* treba da uključi najmanje sljedeće:
- i) provjeru ispravnosti instaliranja komponenti, instrumenata, opreme, cjevovoda i radova na njima u odnosu na tehničke šeme i specifikacije;
  - ii) provjeru ispravnosti instaliranja u odnosu na prethodno definisane kriterijume;
  - iii) prikupljanje i provjeru dobavljačevih uputstava za rad, rukovanje opremom i zahtjeva za održavanjem;
  - iv) kalibraciju instrumenata;
  - v) verifikaciju konstrukcionih materijala.

### ***Operaciona kvalifikacija (OQ)***

- 3.10 Operaciona kvalifikacija (*OQ*) po pravilu slijedi nakon instalacione kvalifikacije, ali u zavisnosti od složenosti opreme može da se izvede kao kombinovana instalaciona/operaciona kvalifikacija (*IOQ*).
- 3.11 *OQ* treba da obuhvati najmanje sljedeće:
- i) testove koji su razvijeni na osnovu poznavanja procesa, sistema i opreme, kako bi se obezbijedilo da sistem funkcioniše kako je projektovan;
  - ii) testove koji potvrđuju gornje i donje operativne limite, i/ili uslove "najgoreg slučaja".
- 3.12 Uspješno završena operaciona kvalifikacija treba da omogući finalizaciju standardnih operativnih procedura rada i čišćenja, obuku operatera i definisanje zahtjeva preventivnog održavanja.

### ***Kvalifikacija performansi (PQ)***

- 3.13 *PQ* po pravilu slijedi nakon uspješno obavljene *IQ* i *OQ*. Međutim, u nekim slučajevima može da bude prikladnije da se ona izvrši zajedno sa *OQ* ili validacijom procesa.
- 3.14 *PQ* treba da obuhvati najmanje sljedeće:
- i) testove, uz upotrebu polaznih materijala za proizvodnju, odobrenih zamjena ili placebo, koji se provjereno ekvivaletno ponašaju pri normalnim uslovima rada, za "najgori slučaj" veličine serije. Učestalost uzorkovanja kojom se potvrđuje procesna kontrola treba da bude opravdana;
  - ii) testove koji obuhvataju radni opseg određenog procesa, osim kada su iz faze razvoja dostupni dokumentovani dokazi koji potvrđuju radni opseg.

## **4. REKVALIFIKACIJA**

- 4.1 Oprema, pogoni/prostori, pomoćni sistemi i sistemi treba da se procjenjuju u odgovarajućim vremenskim intervalima kako bi se potvrdilo da su i dalje u stanju pod kontrolom.
- 4.2 Kada je potrebno da se rekvalifikacija izvrši u određenom vremenskom intervalu, taj period treba da se opravda i da se definišu kriterijumi za procjenu. Osim toga, treba da se procijeni mogućnost uticaja manjih izmjena tokom vremena.

## **5. VALIDACIJA PROCESA**

### ***Opšte***

- 5.1 Zahtjevi i principi navedeni u ovom dijelu su primjenjivi za proizvodnju svih farmaceutskih oblika. Oni obuhvataju inicijalnu validaciju novih procesa, naknadnu validaciju izmijenjenih procesa, transfer procesa i kontinuiranu verifikaciju procesa. U ovom aneksu se podrazumijeva da je uspostavljen robustan proces razvoja proizvoda koji omogućava uspješnu validaciju procesa.
- 5.2 Ovaj odeljak 5. (Validacija procesa) treba da se koristi zajedno sa *EMA* (Evropska agencija za lijekove) Smjernicom za validaciju procesa.
- 5.2.1 *EMA* Smjernica za validaciju procesa ima za cilj da pruži uputstvo o informacijama i podacima koji se dostavljaju nadležnoj agenciji u postupku izdavanja dozvole za stavljanje lijeka u promet. Međutim, zahtjevi Smjernice dobre proizvođačke prakse se nastavljaju tokom cijelog životnog ciklusa procesa.
  - 5.2.2 Ovaj pristup treba da se primjeni kako bi se napravila veza između procesa razvoja i proizvoda. Na taj način će se obezbijediti da je validacija komercijalnog procesa proizvodnje i održavanje procesa u stanju pod kontrolom u toku rutinske komercijalne proizvodnje.

- 5.3 Procesi proizvodnje mogu da se razvijaju kroz tradicionalni pristup ili kroz pristup stalne verifikacije. Međutim, bez obzira koji pristup se koristi, mora da se dokaže da su procesi robusni i da obezbjeđuju dosljedan kvalitet proizvoda prije njihovog puštanja u promet. Za procese proizvodnje za koje se koristi tradicionalan pristup, kad god je to moguće treba da se uradi prospektivna validacija prije puštanja proizvoda u promet. Retrospektivna validacija više nije prihvatljiv pristup.
- 5.4 Validacija procesa proizvodnje novih proizvoda treba da obuhvati sve jačine lijeka čiji se promet planira i sva mjesta proizvodnje. Grupisanje (*bracketing*) može da se opravda za nove proizvode na osnovu opsežnog poznavanja procesa iz faze razvoja i u sprezi sa odgovarajućim kontinuiranim procesom verifikacije.
- 5.5 Za validaciju procesa proizvodnje koji se transferišu sa jednog na drugo mjesto proizvodnje ili u okviru istog mjesta proizvodnje, broj validacionih serija može da se smanji upotrebom pristupa grupisanja (*bracketing*). Međutim, treba da budu na raspolaganju postojeća saznanja o proizvodu uključujući i sadržaj prethodne validacije. Za različite jačine, veličine serije i veličine/vrste pakovanja može da se koristi pristup grupisanja (*bracketing*) ako se to zvanično opravda.
- 5.6 U slučaju transfera postojećih proizvoda na drugo mjesto, proces proizvodnje i kontrola kvaliteta moraju da budu u skladu sa dozvolom za stavljanje u promet i da ispunjavaju važeće zahtjeve za dozvolu za stavljanje te vrste lijekova u promet. Ako je to potrebno, treba da se podnese zahtjev za varijaciju dozvole za lijek.
- 5.7 Validacijom procesa treba da se utvrdi da li procesom dosljedno mogu da se dostižu karakteristike kvaliteta i parametri procesa, koji se smatraju važnim za obezbjeđivanje validiranog statusa i prihvatljivog kvaliteta proizvoda. Treba jasno da se dokumentuje osnov za određivanje koji parametri procesa i karakteristike kvaliteta su kritični a koji nijesu, uzimajući u obzir rezultate bilo koje aktivnosti procjene rizika.
- 5.8 Po pravilu, serije proizvoda korišćene za validaciju procesa treba da budu iste veličine kao i planirane komercijalne serije lijeka, a upotreba bilo koje druge veličine serije treba da bude zvanično opravdana ili specificirana u drugim tačkama Smjernice dobre proizvođačke prakse.
- 5.9 Oprema, pogoni/proizvodni prostori, pomoćni sistemi i sistemi koji se koriste prilikom validacije procesa treba da budu kvalifikovani. Metode testiranja treba da budu validirane za namjeravanu upotrebu.
- 5.10 Kao osnov za aktivnosti validacije, bez obzira na pristup koji se koristi, na mjestu proizvodnje treba da budu dostupna saznanja o procesima za sve proizvode iz faze razvoja ili drugih izvora, osim ako drugačije nije zvanično opravdano.
- 5.11 U proces proizvodnje validacionih serija može da bude uključeno osoblje iz proizvodnje, razvoja ili drugih mjesta sa kojih se vrši transfer. Za proizvodnju validacionih serija može da bude angažovano samo osoblje obučeno u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom uz upotrebu odobrene dokumentacije. Očekivano je da je proizvodno osoblje uključeno u proizvodnju validacionih serija kako bi se olakšalo razumijevanje proizvoda.

- 5.12 Dobavljači kritičnih polaznih i pakovnih materijala treba da budu kvalifikovani prije proizvodnje validacionih serija, u suprotnom je potrebno da se dokumentuje opravdanje za to, zasnovano na principima upravljanja rizikom kvaliteta.
- 5.13 Za potvrđivanje kontrolne strategije posebno je važno da je dostupno suštinsko poznavanje procesa za opravdan dizajn prostora (*space design*) (ako se koristi) i razvoj bilo kog matematičkog modela (ako se koristi).
- 5.14 Ako se validacione serije puštaju u promet, to treba unaprijed da bude definisano. Uslovi pod kojima se one proizvode treba u potpunosti da budu usaglašeni sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse, sa kriterijumima prihvatljivosti validacije, sa bilo kojim kriterijumom stalne verifikacije procesa (ako se koristi), kao i sa dozvolom za stavljanje u promet ili odobrenjem za kliničko ispitivanje.
- 5.15 Za validaciju procesa proizvodnje lijekova namijenjenih za kliničko ispitivanje vidjeti Aneks 13 Smjernice.

### ***Tekuća validacija***

- 5.16 U izuzetnim okolnostima, kada je značajan odnos koristi i rizika u interesu pacijenata, može da bude prihvatljivo da se ne završi program validacije prije početka rutinske proizvodnje lijeka i da se u promet pusti serija iz tekuće validacije procesa. Međutim, odluka o tekućoj validaciji mora da se opravda i dokumentuje u *VMP*, kao i da je jasno odobrena od strane za to ovlašćenog osoblja.
- 5.17 Kada je usvojen pristup tekuće validacije, treba da postoji dovoljno podataka za donošenje zaključka da je svaka proizvedena serija uniformna i da ispunjava definisane kriterijume prihvatljivosti. Rezultati i zaključak treba da budu zvanično dokumentovani i dostupni Kvalifikovanom licu prije puštanja serije lijeka u promet.

### ***Tradicionalna validacija procesa***

- 5.18 U slučaju tradicionalnog pristupa, određeni broj serija gotovog proizvoda se proizvodi pod rutinskim uslovima da bi se potvrdila ponovljivost.
- 5.19 Broj proizvedenih serija i broj uzetih uzoraka treba da se odredi na osnovu principa upravljanja rizikom kvaliteta, da se omogući normalan raspon varijacija, da se odrede trendovi i da se obezbijedi dovoljno podataka za procjenu. Svaki proizvođač mora da odredi i zvanično opravda broj serija potrebnih za dokazivanje visokog stepena sigurnosti da je proces sposoban za dosljednu proizvodnju lijeka odgovarajućeg kvaliteta.
- 5.20 Ne zanemarujući navedeno u tački 5.19, za validaciju procesa se po pravilu smatra prihvatljivim da su potrebne najmanje tri uzastopne serije proizvedene pod rutinskim uslovima. Alternativan broj serija može da bude opravdan u zavisnosti od toga da li se primjenjuju standardne metode proizvodnje i da li se slični proizvodi ili procesi primjenjuju na tom mjestu proizvodnje. Može da postoji potreba da se inicijalna validacija na tri serije dodatno dopuni podacima dobijenim od naknadno proizvedenih serija iz kontinuirane verifikacije procesa.

- 5.21 Treba da se pripremi protokol validacije procesa koji definiše kritične parametre procesa (*CPP*), kritične karakteristike kvaliteta (*CQA*) i sa njima povezane kriterijume prihvatljivosti koji treba da budu zasnovani na podacima iz faze razvoja ili dokumentovanom saznanju o procesu.
- 5.22 Protokol validacije procesa treba da sadrži najmanje sljedeće:
- i) sažet opis procesa sa upućivanjem na odgovarajuću Glavnu dokumentaciju o proizvodnji serije;
  - ii) zaduženja i odgovornosti;
  - iii) sažetak kritičnih karakteristika kvaliteta (*CQA*) koje treba ispitati;
  - iv) sažetak kritičnih parametara procesa (*CPP*) i kriterijuma prihvatljivosti za iste;
  - v) sažetak ostalih (nekritičnih) karakteristika i parametara koji treba da se ispituju ili prate tokom validacionih aktivnosti, kao i razloge za njihovo uključivanje;
  - vi) spisak opreme/proizvodnih prostora koji će se koristiti (uključujući opremu za mjerenje/monitoring/vođenje zapisa) zajedno sa njenim kalibracionim statusom;
  - vii) spisak analitičkih metoda i metodu validacije, ako je primjenljivo;
  - viii) predložene procesne kontrole sa kriterijumima prihvatljivosti kao i razloge za izbor svake od njih;
  - ix) dodatna testiranja koja treba da se izvrše, sa kriterijumima prihvatljivosti;
  - x) plan uzorkovanja sa objašnjenjem za izbor;
  - xi) način vođenja zapisa i procjene rezultata;
  - xii) postupak puštanja serija u promet, ako je primjenljivo.

### ***Stalna verifikacija procesa***

- 5.23 Za proizvode čiji je razvoj baziran na pristupu ugrađivanja kvaliteta kroz dizajn (*QbD*), kod koga je tokom faze razvoja naučno ustanovljeno da uspostavljena kontrolna strategija obezbjeđuje visok stepen sigurnosti kvaliteta proizvoda, stalna verifikacija procesa može da se koristi kao alternativa tradicionalnoj validaciji procesa.
- 5.24 Treba da se definiše metoda kojom se proces verifikuje. Za potvrđivanje realizacije proizvoda treba da postoji naučno zasnovana kontrolna strategija za zahtijevane karakteristike primljenog materijala, kritične karakteristike kvaliteta i kritične parametre procesa. Treba da se uspostavi i redovna procjena kontrolne strategije. Kao alati mogu da se koriste procesna analitička tehnologija (*PAT*) i različiti statistički procesi kontrole. Svaki proizvođač mora da odredi i opravda broj serija potreban za dokazivanje visokog stepena sigurnosti da je proces sposoban za dosljednu proizvodnju lijeka odgovarajućeg kvaliteta.



5.25 Opšti principi navedeni u tačkama 5.1 do 5.14 se i dalje primjenjuju.

### ***Kombinovani pristup***

- 5.26 Kombinacija tradicionalnog pristupa i stalne verifikacije procesa može da se koristi u slučaju značajnog poznavanja proizvoda i procesa i razumijevanja koje je stečeno kroz proizvodno iskustvo i istorijske podatke o serijama.
- 5.27 Ovaj pristup može da se koristi i za sve validacione aktivnosti poslije izmjena ili tokom kontinuirane verifikacije procesa čak i kad je proces inicijalno validiran korišćenjem tradicionalnog pristupa.

### ***Kontinuirana verifikacija procesa tokom životnog ciklusa***

- 5.28 Navedeno u tačkama 5.28 do 5.32 je primjenljivo na sva tri pomenuta pristupa validaciji procesa - tradicionalni, stalni i kombinovani.
- 5.29 Proizvođači treba da prate kvalitet proizvoda kako bi se obezbijedilo da se održava stanje pod kontrolom tokom čitavog životnog ciklusa proizvoda uz odgovarajuću procjenu trenda relevantnih procesa.
- 5.30 Obim i učestalost kontinuirane verifikacije procesa treba periodično da se preispita. U bilo kojoj tački životnog ciklusa proizvoda može da bude prikladno da se modifikuju zahtjevi uzimajući u obzir trenutni nivo razumijevanja procesa i performansi procesa.
- 5.31 Kontinuirana verifikacija procesa treba da se obavlja u skladu sa odobrenim protokolom ili ekvivalentnim dokumentom, a odgovarajući izvještaj treba da se pripremi kako bi se dokumentovali dobijeni rezultati. Kada je to odgovarajuće, treba da se koriste statistički alati kako bi se podržali zaključci o varijabilnosti i sposobnosti datog procesa i obezbijedilo stanje koje je pod kontrolom.
- 5.32 Kontinuirana verifikacija procesa treba da se vrši tokom cjelokupnog životnog ciklusa proizvoda kao podrška validacionom statusu proizvoda dokumentovanom u pregledu kvaliteta proizvoda. Takođe, treba da se uzmu u obzir pojedinačne izmjene tokom vremena i da se procijeni potreba za bilo kakvim dodatnim mjerama, npr. dodatno uzorkovanje.

## **6. VERIFIKACIJA TRANSPORTA**

- 6.1 Gotovi lijekovi, lijekovi namijenjeni za kliničko ispitivanje, proizvodi u *balk-u* i uzorci treba da se od mjesta proizvodnje transportuju u skladu sa uslovima definisanim u dozvoli za stavljanje u promet, odobrenom obilježavanju, specifikaciji proizvoda ili kako je to odredio proizvođač.
- 6.2 Verifikacija transporta može da predstavlja izazov zbog različitih faktora, ali transportne rute treba da budu jasno definisane. Tokom verifikacije transporta treba da se razmotre sezonske i druge varijacije.
- 6.3 Treba da se izvrši procjena rizika kako bi se uzeo u obzir uticaj promjenljivih faktora na proces transporta za koji nije obezbjeđena kontinuirana kontrola i monitoring, npr.

kašnjenja tokom transporta, kvar/otkaz uređaja za monitoring, dopunjavanje tečnog azota, osjetljivost proizvoda i drugi relevantni faktori.

- 6.4 Zbog promjenljivih uslova koji se očekuju tokom transporta, treba da se obavlja kontinuiran monitoring i vode zapisi o svim kritičnim ambijentalnim uslovima kojima proizvod može da bude izložen, osim ako drugačije nije opravdano.

## **7. VALIDACIJA PAKOVANJA**

- 7.1 Variranje procesnih parametara opreme, naročito tokom primarnog pakovanja, može da ima značajan uticaj na integritet i ispravno funkcionisanje pakovanja, npr. blister pakovanja, kesice i sterilne komponente, zbog čega oprema za primarno i sekundarno pakovanje gotovih proizvoda i proizvoda u *bulk*-u treba da bude kvalifikovana.
- 7.2 Kvalifikacija opreme za primarno pakovanje treba da se izvrši u uslovima minimalnog i maksimalnog radnog opsega za kritične procesne parametre kao što su temperatura, brzina mašine i pritisak zaptivanja ili bilo koji drugi parametar.

## **8. KVALIFIKACIJA POMOĆNIH SISTEMA**

- 8.1 Nakon instaliranja pomoćnih sistema, kvalitet pare, vode, vazduha, drugih gasova i sl. treba da se potvrdi kroz faze kvalifikacije navedene u odjeljku 3. ovog aneksa.
- 8.2 Period i obim kvalifikacije treba da odražava sva sezonska variranja, ako je primjenljivo, kao i namjenu pomoćnih sistema.
- 8.3 Potrebno je da se izvrši procjena rizika u slučaju gdje je moguć neposredan kontakt sa proizvodom, npr. sistemi za grijanje, ventilaciju i klimatizaciju (*HVAC*), ili indirektan kontakt kao u slučaju izmjenjivača toplote, u cilju smanjenja rizika od kvara/otkaza.

## **9. VALIDACIJA ANALITIČKIH METODA**

- 9.1 Sve analitičke metode ispitivanja koje se koriste u postupku kvalifikacije, validacije ili validacije čišćenja treba da budu validirane sa odgovarajućim limitima detekcije i kvantifikacije gdje je to potrebno, kao što je definisano u Poglavlju 6, Prvi dio Smjernice dobre proizvođačke prakse.
- 9.2 U slučaju kada se vrše mikrobiološka ispitivanja proizvoda, metode treba da budu validirane kako bi se potvrdilo da proizvod nema uticaj na rast mikroorganizama.
- 9.3 U slučaju kada se vrše mikrobiološka ispitivanja površina u čistim prostorima, treba da se izvrši validacija metode da bi se potvrdilo da sredstva za sanitizaciju nemaju uticaj na rast mikroorganizama.

## **10. VALIDACIJA ČIŠĆENJA**

- 10.1 Validacija čišćenja treba da se sprovodi kako bi se potvrdila efektivnost postupka čišćenja opreme koja dolazi u neposredan kontakt sa proizvodom. Kada je to naučno opravdano može da se koriste placebo. U slučaju kada je izvršeno grupisanje

(*bracketing*) sličnih vrsta opreme, treba da se opravda izbor specifične opreme za validaciju čišćenja.

- 10.2 Vizuelna provjera čistoće je važan dio kriterijuma prihvatljivosti validacije čišćenja. Po pravilu nije prihvatljivo da se koristi samo ovaj kriterijum. Ponovljeno čišćenje i ispitivanje dok se ne dobiju prihvatljivi rezultati za rezidue ne smatra se prihvatljivim pristupom.
- 10.3 Za završetak programa validacije čišćenja potrebno je vrijeme, a validacija sa verifikacijom poslije svake proizvedene serije može da bude zahtjevana za neke proizvode npr. za lijekove namijenjene za kliničko ispitivanje. Verifikacija treba da obezbijedi dovoljno podataka za donošenje zaključka da je oprema čista i pogodna za dalju upotrebu.
- 10.4 Prilikom validacije treba da se uzme u obzir stepen automatizacije u postupku čišćenja. U slučaju kada se primjenjuje automatizovan postupak čišćenja, treba da bude validiran definisan normalni radni opseg pomoćnih sistema i opreme.
- 10.5 Treba da se procjene svi postupci čišćenja radi utvrđivanja promjenljivih faktora koji utiču na efektivnost i performanse čišćenja, npr. operateri, nivo detalja u proceduri kao što je vrijeme ispiranja itd. Kada su određeni varijabilni faktori, u postupku validacije čišćenja treba koristiti pristup najgoreg slučaja.
- 10.6 Određivanje limita za prenos ostataka proizvoda treba da se bazira na toksikološkoj procjeni.<sup>1</sup> Prilikom procjene rizika treba da se dokumentuje opravdanje za odabrane limite, koje obuhvata i sve reference koje to podržavaju. Treba da se odrede limiti za uklanjanje svih sredstava za čišćenje koja se koriste. Kod kriterijuma prihvatljivosti treba da se razmotre potencijalni kumulativni efekti sa različitih dijelova opreme u okviru jedne linije.
  - 10.6.1 Poznato je da se terapijski makromolekuli i peptidi razgrađuju i denaturišu kada su izloženi ekstremnim vrijednostima pH i/ili toploti i da mogu da postanu farmakološki neaktivni. U ovim slučajevima toksikološka procjena može da bude neprimjenljiva.
  - 10.6.2 Ako nije moguće odrediti rezidue specifičnih proizvoda, mogu da se odaberu drugi reprezentativni parametri, npr. ukupni organski ugljenik (*TOC*) i provodljivost.
- 10.7 Prilikom izrade protokola validacije čišćenja treba da se razmotri rizik od mikrobiološke i endotoksinske kontaminacije.
- 10.8 Radi određivanja vremena čuvanja (*hold time*) čiste i prljave opreme u postupku čišćenja, treba da se uzme u obzir uticaj vremena između završetka procesa proizvodnje i čišćenja, kao i vremena između čišćenja i upotrebe opreme.

---

<sup>1</sup> Vidjeti Smjernicu Evropske agencije za lijekove (EMA) za postavljanje zdravstveno bezbjednih limita prilikom identifikacije rizika u proizvodnji različitih lijekova u istom pogonu.

- 10.9 Kao osnov za izvođenje validacije čišćenja u slučaju kampanjske proizvodnje treba da se uzme u obzir uticaj na lakoću čišćenja na kraju kampanje i maksimalno dužinu kampanje (vrijeme i/ili broj serija).
- 10.10 U slučaju kada se za validaciju čišćenja koristi pristup najkritičnijeg proizvoda potrebno je naučno obrazloženje za izbor proizvoda koji je najkritičniji, kao i uticaj uvođenja novih proizvoda na tom mjestu proizvodnje. Kriterijumi za određivanje najgoreg slučaja mogu da obuhvate rastvorljivost, lakoću čišćenja, toksičnost i jačinu.
- 10.11 U protokolu validacije čišćenja treba da se definišu ili da se upućuje na mjesta uzorkovanja, da se obrazloži izbor mjesta uzorkovanja i da se definišu kriterijumi prihvatljivosti.
- 10.12 Uzorkovanje treba da se izvrši uzimanjem brisa i/ili ispiranjem ili na neki drugi način u zavisnosti od opreme za proizvodnju. Pribor i metoda/način uzorkovanja ne treba da utiču na rezultat. Treba da se dokaže da je moguće da se količina ostatka izdvoji (*recovery*) svim primjenjenim metodama uzorkovanja sa svih površina opreme koje dolaze u kontakt sa proizvodom.
- 10.13 U cilju dokazivanja da je način čišćenja validiran, treba da se izvrši dovoljan broj postupaka čišćenja koji je određen na osnovu procjene rizika, kao i da se ispune kriterijumi prihvatljivosti.
- 10.14 U slučaju kada postupak čišćenja nije efektivan ili nije prikladan za neku opremu, za svaki proizvod treba da se koristi namjenska oprema ili druge odgovarajuće mjere navedene u Poglavlju 3 i 5, Prvi dio smjernice dobre proizvođačke prakse.
- 10.15 Kada se oprema čisti ručno, posebno je važno dokazati efektivnost ručnog postupka pri opravdanoj učestalosti.

## 11. KONTROLA IZMJENA

- 11.1 Kontrola izmena je važan dio upravljanja znanjem koji treba da se sprovodi u okviru Farmaceutskog sistema kvaliteta.
- 11.2 Pisanim standardnim operativnim procedurama (SOP) treba da se opišu sve mjere koje treba preduzeti u slučaju zahtjeva za planiranim izmjenama polaznih materijala, sastojaka proizvoda, procesa, opreme, pogona za proizvodnju, farmaceutskog oblika i jačine lijeka, proizvodnih ili analitičkih metoda, veličine serije, prostora dizajna (*design space*) ili bilo koje druge izmjene tokom životnog ciklusa, a koja može da utiče na kvalitet proizvoda ili ponovljivost procesa.
- 11.3 Kada se koristi pristup prostora dizajna (*design space*), treba da se procijeni uticaj izmjena na prostor dizajna (*design space*) koji je naveden u dokumentaciji dozvole za stavljanje u promet i razmotri potreba za regulatornim mjerama.
- 11.4 Upravljanje rizikom kvaliteta treba da se koristi za procjenu planiranih izmjena i određivanje mogućeg uticaja na kvalitet proizvoda, Farmaceutski sistem kvaliteta, dokumentaciju, validaciju, regulatorni status, kalibraciju, održavanje ili druge sisteme, kako bi se izbjegle nenamjerne posljedice i planirale neophodne aktivnosti validacije procesa, verifikacije ili rekvalifikacije.

- 11.5 Izmjene treba da budu zvanično odobrene od strane za to odgovornih osoba ili relevantnog osoblja u skladu sa Farmaceutskim sistemom kvaliteta.
- 11.6 Kako bi se potvrdilo da je uticaj izmjene procenjen prije konačnog odobrenja, treba da se pregledaju podaci koji to podržavaju kao što su npr. kopije dokumenata.
- 11.7 Nakon implementacije izmjene i kada je to primjenljivo, treba izvršiti procjenu efektivnosti izmjena kako bi se potvrdilo da su one uspješno sprovedene.

## 12. RJEČNIK

Ovde su date definicije termina upotrijebljenih u ovom aneksu koji se odnose na kvalifikaciju i validaciju, a koje nijesu date u rječniku termina Smjernica dobre proizvođačke prakse.

**Validacija procesa.** Dokumentovano dokazivanje da taj proces proizvodnje, kada funkcioniše u okviru utvrđenih parametara, može efektivno i reproduktivno da proizvede lijek, koji odgovara prethodno utvrđenim specifikacijama i karakteristikama kvaliteta.

**Validacija čišćenja.** Validacija čišćenja je dokumentovano dokazivanje da se odobrenim postupkom čišćenja obezbjeđuje da se reproduktivno uklanja prethodni proizvod ili sredstva koja se koriste za čišćenje opreme ispod naučno određenog maksimalno dozvoljenog nivoa prenosa.

**Verifikacija čišćenja.** Prikupljanje dokaza dobijenih hemijskom analizom poslije svake proizvedene serije/kampanje kako bi se dokazalo da je količina ostataka (rezidua) prethodnog proizvoda ili sredstava za čišćenje smanjena ispod naučno određenog maksimalno dozvoljenog nivoa prenosa.

**Grupisanje (*bracketing*).** Naučni pristup validaciji zasnovan na riziku, po kome se tokom validacije ispituju samo one serije koje su proizvedene pri ekstremnim, unaprijed određenim i opravdanim faktorima dizajna kao što su npr. jačina, veličina serije i/ili pakovanja, koje se testiraju tokom validacije procesa. Dizajn podrazumijeva da je validacija bilo kog intermedijernog nivoa obuhvaćena validacijom ekstremnih slučajeva. Kada je validacijom obuhvaćen cio opseg jačina proizvoda, grupisanje (*bracketing*) može da se primjeni ako su jačine identične ili su vrlo bliskih vrijednosti u sastavu proizvoda, npr. za tablete dobijene različitom jačinom kompresije ili sličnom osnovnom granulacijom, ili kapsule dobijene punjenjem istog osnovnog sastava pomoću različitih alata u kapsule istih veličina. Grupisanje (*bracketing*) može da se primjeni na različite veličine kontejnera/kontaktne ambalaže ili različito punjenje u isti sistem kontejnera sa zatvarčem.

**Životni ciklus.** Sve faze "života" proizvoda, opreme ili pogona od početka razvoja ili upotrebe do prestanka upotrebe.

**Instalaciona kvalifikacija (*IQ*).** Dokumentovano potvrđivanje da pogoni, sistemi i oprema, na način na koji su instalirani ili modifikovani, odgovaraju odobrenom dizajnu i specifikacijama proizvođača.

**Kvalifikacija dizajna (*DQ*).** Dokumentovana potvrda da je predloženi dizajn pogona, sistema i opreme pogodan za namjenu svrhu.

**Kvalifikacija performansi (*PQ*).** Dokumentovano potvrđivanje da sistemi i oprema, mogu efektivno i reproduktivno da funkcionišu na osnovu odobrenog proizvodnog postupka i specifikacije gotovog proizvoda.

**Kvalitet kroz dizajn (*Quality by design*).** Sistemski pristup koji počinje od prethodno definisanih ciljeva i naglašava razumijevanje proizvoda, procesa i kontrole procesa na naučnoj osnovi i upravljanju rizikom kvaliteta.

**Kontrola izmjena.** Zvaničan sistem u kome kvalifikovani predstavnici odgovarajućih cjelina razmatraju predložene ili sprovedene izmjene koje mogu da utiču na status validacije proizvodnog prostora, sistema, opreme ili procesa. Namjera je da se utvrdi potreba da se sprovedu aktivnosti kojim se obezbjeđuje i dokumentuje da se sistem održava u validiranom statusu.

**Kontinuirana verifikacija procesa.** Dokumentovano dokazivanje da je proces u stanju pod kontrolom tokom komercijalne proizvodnje.

**Kontrolna strategija.** Niz kontrola, planiran na osnovu trenutnog znanja o proizvodu i procesu, koji obezbjeđuje performanse procesa i kvalitet proizvoda. Kontrole obuhvataju parametre i karakteristike aktivnih supstanci, materijala i komponenti za proizvodnju lijekova, operativnih uslova u vezi sa pogonom i opremom, procesne kontrole, specifikacije gotovog proizvoda i odgovarajućih metoda i učestalost monitoringa i kontrole (*ICH Q10*).

**Kritični parametri procesa (CPP).** Parametri procesa čija promjenljivost ima uticaj na kritične karakteristike kvaliteta zbog čega treba da se prate i kontrolišu kako bi se obezbijedilo da proces proizvodi željeni kvalitet (*ICH Q8*).

**Kritične karakteristike kvaliteta (CQA).** Fizička, hemijska, biološka ili mikrobiološka svojstva ili karakteristike koje treba da budu u okviru odobrenih limita, opsega ili raspodjela kako bi se obezbijedio željeni kvalitet proizvoda (*ICH Q8*).

**Najgori slučaj.** Stanje ili set uslova koji obuhvataju gornje i donje procesne granične slučajeve i okolnosti, u okviru standardnih operativnih procedura, a koje daju najveću mogućnost da proizvod ili proces zakaže u odnosu na idealne uslove. Takvi uslovi ne moraju obavezno da dovedu do neusaglašenosti proizvoda ili proizvodnog procesa.

**Operaciona kvalifikacija (OQ).** Dokumentovano dokazivanje da pogoni, sistemi i oprema, na način na koji su instalirani ili modifikovani, funkcionišu kako je predviđeno u okviru očekivanog radnog opsega.

**Placebo.** Materijal koji je po fizičkim svojstvima, a kada je to realno, i po hemijskim karakteristikama (npr. viskoznosti, veličina čestica, pH itd.) sličan proizvodu podvrgnutom validaciji.

**Prospektivna validacija.** Validacija sprovedena prije rutinske proizvodnje proizvoda namijenjenih za puštanje u promet, tj. prodaju.

**Prostor dizajna (*design space*).** Multidimenzionalna kombinacija i međusobna povezanost ulaznih varijabli, npr. karakteristika materijala i parametara procesa za koje je dokazano da obezbjeđuju kvalitet. Funkcionisanje u okviru prostora dizajna se ne smatra izmjenom. Funkcionisanje izvan prostora dizajna smatra se izmjenom za koju je po pravilu potrebno pokretanje postupka regulatornog odobrenje izmjene. Prostor dizajna predlaže podnosilac zahtjeva za izdavanje dozvole za lijek i kao takav podliježe regulatornoj procjeni i odobravanju (*ICH Q8*).

**Realizacija proizvoda.** Dobijanje proizvoda čije karakteristike kvaliteta zadovoljavaju potrebe pacijenata, zdravstvenih radnika i nadležnih regulatornih organa i internih zahtjeva kupaca (*ICH Q10*).

**Specifikacija zahtjeva korisnika (URS).** Set zahtjeva vlasnika, korisnika ili inženjerskih zahtjeva koji su neophodni i dovoljni za kreiranje izvodljivog dizajna koji odgovara namjenjenoj upotrebi sistema.

**Stalna verifikacija procesa.** Alternativan pristup validaciji kod koga se obavlja kontinuirani monitoring i procjena performansi procesa proizvodnje (*ICH Q8*).

**Stanje pod kontrolom.** Stanje u kome niz kontrola dosljedno obezbjeđuje prihvatljive performanse procesa i kvalitet proizvoda.

**Tekuća validacija.** Validacija koja se sprovodi u posebnim okolnostima opravdanim na osnovu značajne koristi za pacijenta, kada se protokol validacije sprovodi istovremeno sa puštanjem u promet validacionih serija.

**Tradicionalan pristup.** Pristup razvoja proizvoda u kome su definisani parametri i radni opseg procesnih parametara, tako da se obezbjeđuje ponovljivost.

**Upravljanje znanjem.** Sistematski pristup za sticanje, analiziranje, čuvanje i prenošenje informacija (*ICH Q10*).

**Upravljanje rizikom kvaliteta.** Sistematski proces procjene, kontrole, komunikacije i izvještavanja o rizicima za kvalitet tokom životnog ciklusa (*ICH Q9*).