

Proses validasyonunun elemanları

Girişler

Ürün tasarımı

Hammaddeler
Ambalaj materyalleri

Donanım:
Kritik destek sistemleri /
üretim ekipmanı
-Tasarım
-Temizleme
-Kalibrasyon

Bilgisayarlı sistemler
-İmalat işlemleri
-Materyaller

Aktiviteler

İşlem adımları

Test yöntemleri -
Kalibrasyon

Yükleme/saklama
koşulları

Çıktılar

Tüketici
gereksinimlerini
karşılaman
ürünler

Ürün performans verisi (geri bildirim döngüsü)

Destek işlemleri: personel eğitimi, değişim kontrolü, revalidasyon

INPUT FAKTÖRLER (GİRDİLER)

Ürün tasarımı

- Formülasyon
- Kap ve kapak sistemi
- Temel imalat işlemi
- Kalite kontrol spesifikasyonları
- Test yöntemleri

R&D

Fabrika personeli

Specification

Qualitative and/or quantitative characteristics with test procedures and acceptance limits, with which a given product must comply.




Specifications of the Finished Product (At Release)

Monograph defining qualitative and quantitative characteristics with test procedures and their acceptance limits, with which the finished product must comply at the time of the manufacture (at its release).

Specifications of the Finished Product (Up to the End of Shelf life)

Monograph defining qualitative and quantitative characteristics with test procedures and their acceptance limits, with which a medicinal product (on the market) must comply throughout its valid shelf life.

AR&GE biriminin, fabrika operasyonları için aşağıdaki bilgileri sağlamaları gerekir:

1. Bileşenleri (formülasyon, imalat işlemi, analitik yöntemler, materyaller ve ürün spesifikasyonları gibi) valide edilmiş olan güçlü bir ürün tasarımı.
2. Ürün ve işlemde kritik değişkenlerin tanımlanması. 
3. Bu değişkenler için tecrübi/deneyime dayalı limitler. 
4. Kritik değişkenlerin kontrolü, izlenmesi ve ölçümü için yöntemler. 

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT
Q8(R2)

Current *Step 4* version
dated August 2009

Kritik Kalite Özelliđi - CQA: Bir CQA, istenen ürün kalitesini sağlamak için uygun bir limit, aralık veya dağılım içinde olması gereken fiziksel, kimyasal veya mikrobiyolojik bir özelliktir. CQA'ler, etkin madde, yardımcı maddeler, ara ürünler (işlem içi materyaller) ve bitmiş ürünle ilişkilidir.

Kritik Proses Parametresi - CPP: Bir CPP, değişkenliği bir CQA üzerinde etkiye sahip olan ve bundan dolayı istenen ürün kalitesini sağlamak için izlenmesi ve kontrol edilmesi gereken bir proses parametresidir.

Hammaddeler ve ambalaj materyalleri

- **Kalifikasyon:** Genel olarak, gerekli koşulları sağlaması vasıtasıyla amaç için uygunluğu ifade eder.
- Kritik parametreler için spesifikasyonların belirlenmesi.
- Spesifikasyonların bitmiş ürünün niyetlenen kullanımını doğrultusunda düzenlenmesi.
- Madde ve malzeme kaynaklarının kalifiye edilmesi.
- Stabilite

Donanım (*tesis, servis ve hizmetler*)

Donanım:

Kritik destek sistemleri /
üretim ekipmanı

-Tasarım

-Temizleme

-Kalibrasyon

Kalifikasyon:

Tasarım

Kurma

Doğrulama (IQ, OQ, PQ)

Sürekli bakım ve izleme

- Tasarım veya planlama fazı:
 - Ekipmanın amacı,
 - Üretilecek ürünler,
 - GMP,
 - Etkinlik ve gereksinimleri,
 - Fiyatları,
 - Yerleştirme (materyal akışı, personel),
 - Kolay temizleme ve sterilizasyon,
 - Dökümantasyon.
- Kurma fazı:
 - Tasarım spesifikasyonlarını karşılama,
 - Önceden belirlenen tüm gereksinimleri karşılama ve doğrulama,
 - Dökümantasyon,
 - Sürekli bakım, değişim kontrolü, temizlik – sanitasyon, çevresel izleme.

- ✚ **Tasarım kalifikasyonu (DQ):** Tesis/donanım ve ekipman tasarımının, kullanıcı spesifikasyonu ve GMP gereksinimlerini karşıladığının dökümante edilmiş ispatıdır.
- ✚ **Kurma kalifikasyonu (IQ):** Tasarım, tedarik ve kurma/montajın tüm yönlerinin onaylanmış tasarım niyetiyle çakıştığını ve imalatçının tüm tavsiyelerinin uygun şekilde gözden geçirildiğini vurgulayan dökümante edilmiş ispattır.
- ✚ **Çalıştırma/işleyiş kalifikasyonu (OQ):** Sistem ve alt sistemlerin beklenen işlem aralığında niyetlenildiği şekilde görevini yaptığını ispatlayan dökümante edilmiş doğrulamadır.
- ✚ **Performans kalifikasyonu veya validasyon (PQ):** İşlemin yapması gerekeni yaptığının dökümante edilmiş ispatıdır.

❑ Kritik destek sistemlerine Őu rnekleri verebiliriz:

Isıtma, havalandırma ve iklimlendirme (HVAC)

Su, enjeksiyonluk su, saflaştırılmış su, eřme suyu ve buhar

Basınçlı hava ve gazlar (N_2 , O_2)

Vakum ve toz toplama

Tasarım

Kurma

Doğrulama (IQ, OQ, PQ)

Sürekli bakım ve izleme

- Sistem bileşenleri (filtreler, deiyonizerler, kompresörler, kapaklar vs.) hakkında teknik veriler toplanmalı ve incelenmelidir. Sistemin dağıtım çizimleri hazırlanmalıdır. Mevcut sistemin eksiklikleri, düzeltilmek üzere, tanımlanmalıdır.
- İkinci faz olarak kurulan sistemin tasarlandığı gibi olduğundan emin olunması gerekir. Doğrulama fazı, normal ve mantıklı sınırlar içinde girdilere karşılık sistem çıktılarının kabul edilebilirliğini garantilemeyi içerir.
- Son olarak, sistemin uygun Şekilde fonksiyonunu sürdürdüğünden emin olmak için düzenli aralıklarla izlenmesi ve imalatsının tavsiyelerine göre bakımının yapılması gerekir.

Üretim ekipmanı

Tasarım

Kurma

Doğrulama (IQ, OQ, PQ)

Sürekli bakım ve izleme

- Ekipmanın kalifikasyonu, uygun şekilde çalıştırılması, önleyici bakım programının geliştirilmesi, temizleme işlemlerinin validasyonu ve ekipman kullanımının izlenmesi veya kullanan personelin eğitimini tanımlayan yazılı standart işlem prosedürlerinin (SOP) geliştirilmesini de içermektedir.

Bilgisayarlı sistemler (imalat işlemleri ve materyaller)

Materyal desteği ve ürün dağıtım sistemleri: Madde-materyal alımı, programı ve FIFO (first in first out) ile ilgili PC'li sistemler vardır. Bu sistemlerin ,

- doğru materyalin satın alındığını,
- bunların sadece kalifiye yerlerden alındığını,
- depodan sadece istenen materyalin salındığını,
- materyalin FIFO bazında çekildiğini,
- kullanılan materyalin doğru kayıtlarının tutulduğunu,

ispat etmek üzere kalifikasyonu yapılmaktadır. Yine bitmiş ürün depo sistemleri, müşteri talep sistemleri için kalifikasyon, PC'li sistemler vasıtasıyla, ürünün FIFO temelinde çekildiği, yükleme ve müşteri ile ilgili doğru kayıtlar tutulduğu, ispatlanarak yapılabilmektedir.