

Farmasötik Teknolojide İşlem Mühendisliği ve İşlem Validasyonları

6. Hafta

FDA ve EMA İşlem Validasyonu Klavuzları



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 March 2012
EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012-rev1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

Guideline on Process Validation Draft

Draft Agreed by CHMP / CVMP Quality Working Party	2 February 2012
Adoption by CVMP for release for consultation	8 March 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	15 March 2012
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2012
Agreed by QWP	<Month YYYY>
Adoption by CHMP	<DD Month YYYY>
Adoption by CVMP	<DD Month YYYY>
Date for coming into effect	<DD Month YYYY>

This guideline replaces the Note for Guidance on Process Validation (CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99)

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to cwp@ema.europa.eu

Keywords	Process validation, continuous process verification, continued process verification, critical process parameter, critical quality attribute, lifecycle, change control
----------	--

Guidance for Industry

Process Validation: General Principles and Practices

Additional copies are available from:

*Office of Communications
Division of Drug Information, WO51, Room 2201
10903 New Hampshire Ave.
Silver Spring, MD 20993
Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714
druginfo@fda.hhs.gov*

<http://www.fda.gov/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

and/or

*Office of Communication, Outreach and Development, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448
(Tel) 800-833-4709 or 301-827-1800*

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

and/or

*Communications Staff, HFV-12
Center for Veterinary Medicine
Food and Drug Administration
7519 Standish Place,
Rockville, MD 20855
(Tel) 240-276-9300*

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/Guidance/ComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)**

**January 2011
Current Good Manufacturing Practices (CGMP)
Revision 1**

Validasyon

- Herhangi bir prosedür, proses (işlem), materyal, sistem veya faaliyetin beklenen sonuçları verdiğinin GMP prensiplerine göre kanıtlanması işlemidir.
- Validasyon –geçerlilik -doğrulama

GMP- cGMP: Güncel İyi İmalat Uygulamaları

Validasyon Kapsamı

- Hammaddeler
- Üretim Yöntemi
- İşlem içi (in-process) Kontroller
- Tesis-Gereçler-Aletler-Ekipman
- Personel
- Kontrol Yöntemleri

İşlem (Süreç) Validasyonu ve Kalite

- Neden süreç???
- Esas amaç; emniyetli, etkin ve kaliteli ilaç üretimi
- Sadece in proces ve bitmiş ürün kontrolleri kalite için yeterli değil
- Üretim işlemlerinin her basamağının ve üretime etki eden her girdinin yani sürecin kontrol altında tutulması ile kaliteli bitmiş ürün elde edilebilir.

İşlem Validasyonu ve GMP

FDA / cGMP

Part 210-

İlaçların üretimi, ambalajlanması ve dağıtımında güncel iyi imalat uygulamaları Genel

Part 211-

Bitmiş ürün halindeki farmasötik ürünler için güncel GMP

İşlem Validasyonu ve GMP

211-110-İşlem içi materyallerden ve bitmiş üründen numune alma
(üretim sürecinde varyasyonların kontrolü için)

211.180- Genel gereklilikler (kayıtlar ve raporlar)
(Verilerin periyodik olarak geriye dönük incelemeleri için)

İşlem Validasyonu ve GMP

Binalar ve Tesisler

211.42- Dizayn ve belirleyici nitelikler

211.44- Aydınlatma

211.46- Havalandırma

211.48- Su tesisatı

211.50- Lağım ve atık

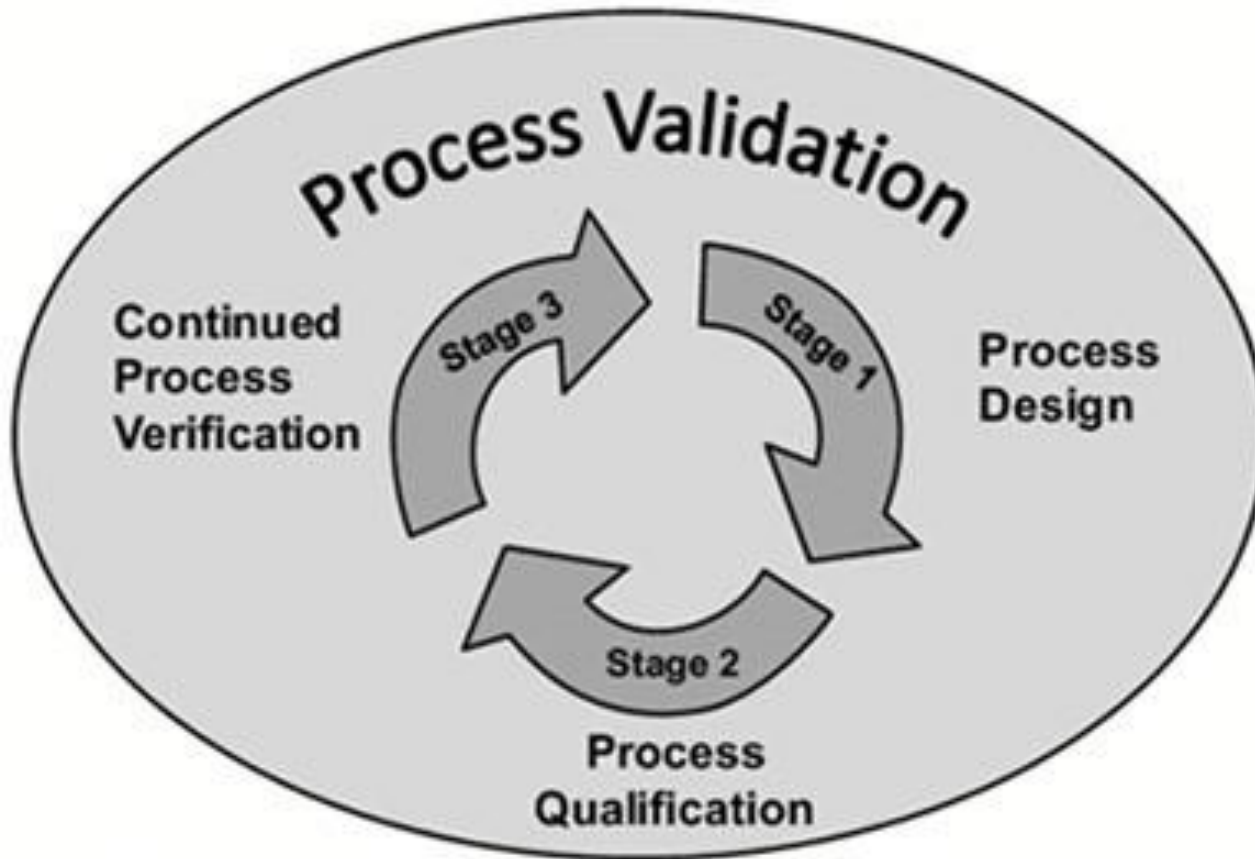
211.52- Yıkama ve tuvalet tesisleri

211.56- Sanitasyon

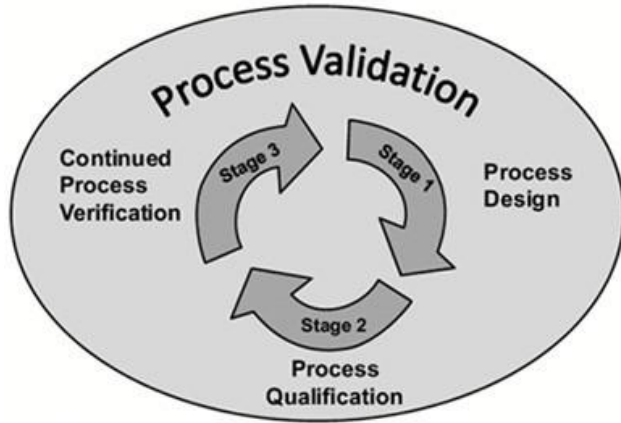
211.58- Bakım

211.63- Ekipman (techizat) dizaynı, büyüklüğü ve lokalizasyonu

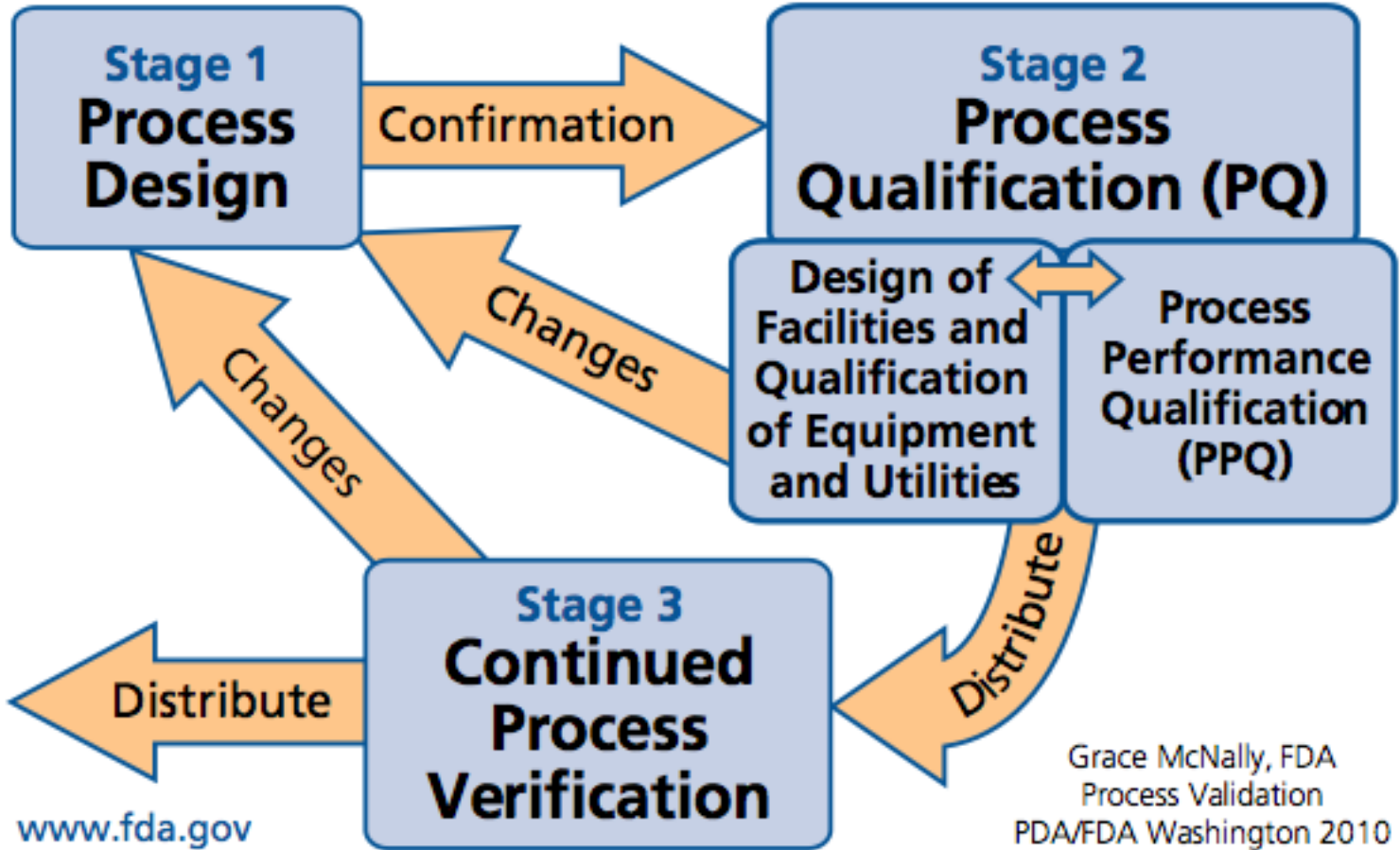
İşlem Validasyonu



İşlem Tasarımı → Ticari Ürün

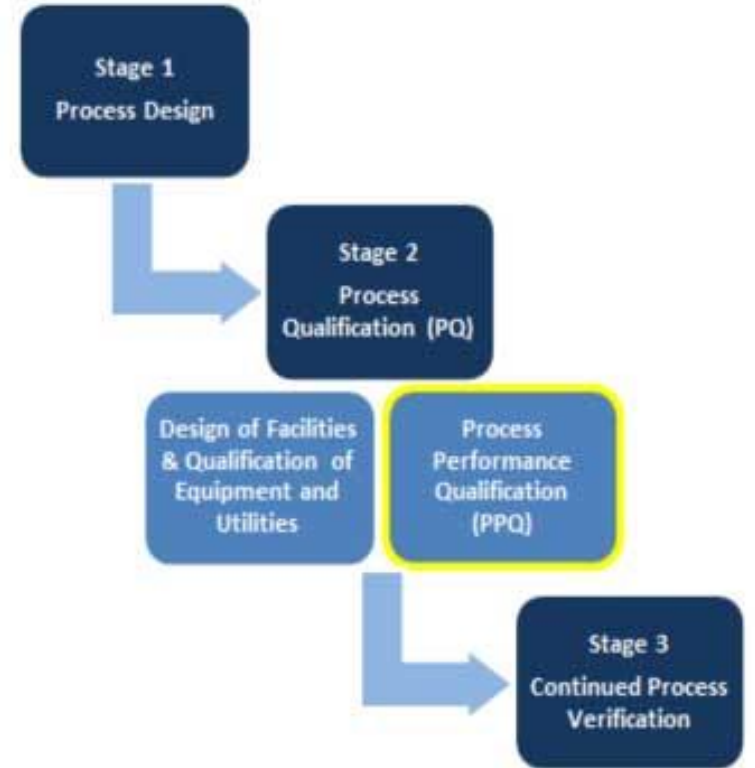


- 1. Evre: İşlem Tasarımı
- 2. Evre: İşlem Kalifikasyonu
Uygulanan prosesin tasarımı tekrarlanabilir ticari bir ürün eldesi için yeterli mi?
- 3. Evre: Sürekli İşlem Doğrulama



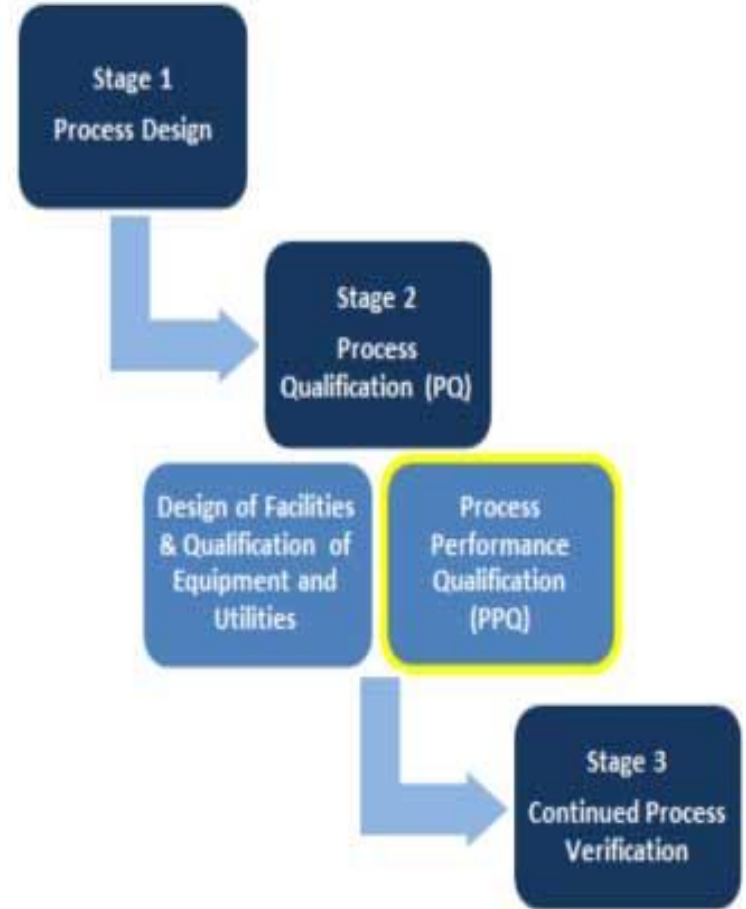
Validasyon için üreticinin,

- Varyasyon kaynaklarını iyi anlaması,
- Varyasyon varlığı ve derecesini iyi takip etmesi,
- Varyasyonun işlem sürerken ve sonunda ürün özelliklerini ne derecede ve nasıl etkilediğini anlamalı,



Validasyon için üretici,

- Varyasyonun ürün ve proses üretimindeki risk orantısını iyi değerlendirmeli,
- Ayrıca materyal, ekipman, üretim ortamı, personel, üretim yönteminin tüm üretim boyunca kontrol altında olmasını garantilemelidir.



EMA ve Process Validation

EMA: European Medicine Agency

Q8 Farmasötik Gelişim

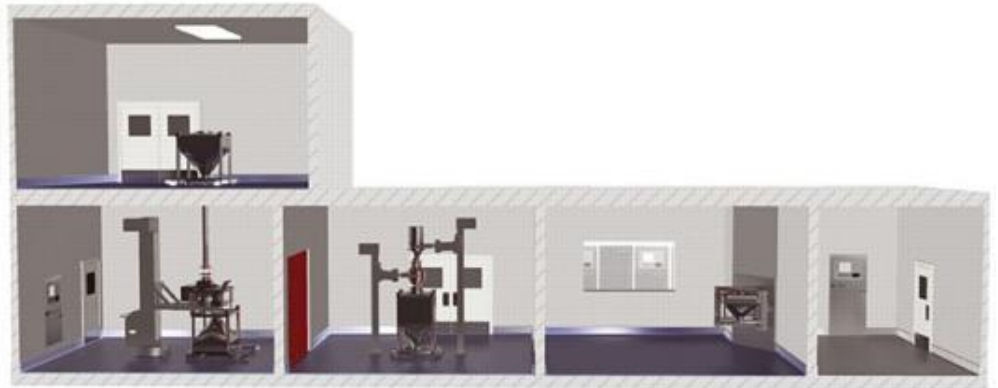
Q9 Kalite Risk Yönetimi

Q10 Farmasötik Kalite Sistemi

**Guideline
on Process
Validation**

Sürekli veri doğrulama ve Kontrol stratejisi kullanılır.
Process Validasyonu şeması hazırlanır.

Validasyon ve Tesis Tasarımı



Tesisler

İlaç fabrikalarının yapılacağı yer tayin edilirken

- Altyapı ve çevre
- İkmal ve ulaşım
- Genişleme imkanı



göz önünde bulundurulur

Tesislerde Ana Bölümler

Üretim tesislerinde;

- İdari bölüm
- İmalat
- Kontrol
- Araştırma
- Ambalajlama
- Depo
- Hayvan barındırma gibi bölümler bulunabilir

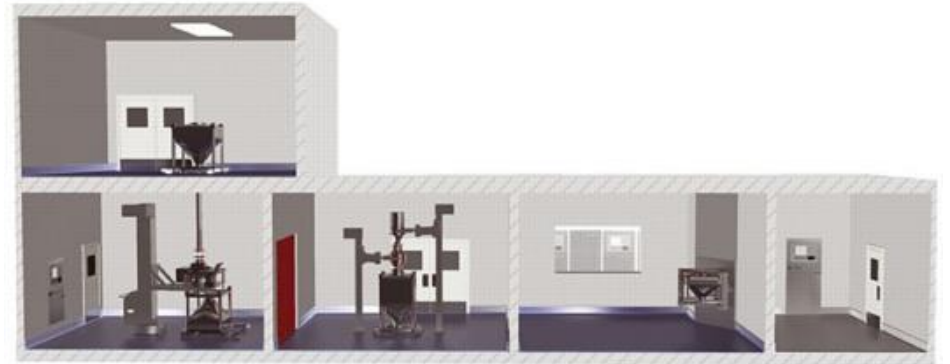


Validasyon ve Tesis Tasarımı

- Kavramsal tasarım
 - Tasarım gelişimi ve mühendislik
 - Detaylı mühendislik
 - Tedarik
 - İnşaat
 - Ön muayene
 - Muayene
-
- Farmasötik gelişim, üretim ve mühendislik bir arada tasarım yapar.

Validasyon ve Tesis Tasarımı

- Dikey üretim alanları kesintisiz üretime,
- Yatay üretim alanları ise batch'ler halinde üretime uygundur



Plan ve projeleri hazırlanmış olan ilaç imalatı yapılan binaların taşınması gereken ana özellikler

- İmalat için yapılacak bina amaca uygun ve yeterli genişlikte olmalı,
- Değişik yer ve binalarda gerçekleştirilen imalat safhaları arasında uyum sağlayacak düzende olmalı,
- Değişik ilaçların birbirine karışmasını önleyecek işlem alanına sahip olmalı,
- Dışarıdan bina içine zararlı canlı girişini önleyecek şekilde dizayn edilmeli

Plan ve projeleri hazırlanmış olan ilaç imalatı yapılan binaların taşınması gereken ana özellikler

- Duvar, taban ve tavanları pürüzsüz, toz tutmayacak, kolay temizlenebilir bir malzemedен yapılmalı
- Işık, ısıtma, havalandırma, sıcaklık ve nem ayarları üretim koşullarına uygun olarak dizayn edilmeli,
- Çalışma ve personel emniyetini sağlayıcı nitelikte olmalıdır.
- Özel şartlardaki imalatlar için ayrı bölümler bulunmalıdır

Tesis için mühendislik tasarım basamakları

1. Kavramsal tasarım
2. Tasarım gelişimi
3. Detaylı mühendislik
4. Tedarik
5. İnşaat
6. Ön muayene
7. Muayene