

İşlem kapasitesi nasıl tayin edilir???


1. Temel bilgi 1X laboratuvar serisinden elde edilir.
2. İşlemin basit bir akış şeması veya diyagramı hazırlanır.
3. Bu akış şemasında yer alan her bir işlem adımı için işlemin değişkenleri/parametreleri ve bunlara karşılık ölçülecek cevap veya test parametresi belirlenir.
4. Hangi işlem değişkenleri ve/veya birim işlemlerin, ürün özellikleri üzerinde etkisinin kritik olduğunu belirlemek için, performans kalifikasyon denemeleri ile bağlantılı olarak işlem karakterizasyonu ve işlem değişken aralığının tespiti çalışmaları yapılır.

1. Temel bilgi 1X laboratuvar serisinden elde edilir:

- a) Kantitatif formül 10X laboratuvar-pilot serisi için ayarlanır, yardımcı madde seçimi için temel sağlanır.
- b) Formülde kullanılan her bir hammadde için kritik spesifikasyonlar, test yöntemleri ve kabul kriterleri sağlanır.
- c) Bitmiş ürün için önerilen spesifikasyonlar, test yöntemleri ve kabul kriterleri sağlanır.
- d) 1X laboratuvar serisinin stabilite raporu sağlanır.
- e) 10X laboratuvar-pilot serisinin hazırlanması için detaylı operasyon direktifleri sağlanır.

- İşlemin kalifikasyonu için bu aşamada değişkenlerin farklı aralığında deneme üretimleri yapılır.
- Değişkenlerin sayısı göz önüne alındığında pek çok formülasyon olasılığı ortaya çıkar: Örn. 2 düzey 12 değişken 2^{12} olarak 4096 deneme formülü oluşturulmasını gerektirir.
- Bu sayıyı azaltmak için:
 - tecrübi bilgiler;
 - cihazın optimum çalışma sınırları;
 - sözkonusu işlem ile ilgili bilimsel literatür verileri incelenebilir;
 - her bir değişken için optimum veya midrange kullanılır,
 - birim işlem sonrası ölçüm yapılır, uygunsa bir sonraki adıma geçilir (go-no go prosedürü),
 - faktöryel tasarımlar uygulanabilir.
- Sonuçta optimum işlem parametreleri oluşturulur.

İşlem ölçek büyütülmesi (scale-up)

1. Laboratuvar serisi
2. Laboratuvar-pilot serisi
 - *İşlem yeterliliği/kapasitesi*
3. Pilot imalat
4. Gerçek boyutta  üretim serisi

Bir ürünün ticari boyutlarda üretilmesi öncesinde resmi işlem validasyon programına başlamak için aşağıdaki şartların sağlanmış olması gerekmektedir:

1. İşlem validasyonunun yürütüleceği tesis, donanımlar, ekipman cGMP gereksinimlerini karşılamaktadır (IQ).
2. Validasyon serilerini yapacak operatörler ve gözlemciler, işlemi ve gereksinimleri anlamış olmalıdır.
3. Kritik işlem adımları ve değişkenlerinin tanımlandığı laboratuvar-pilot (10X) serileri kullanılarak kalifikasyon denemeleri tamamlanmıştır ve her bir kritik işlem parametresi için geçici işlem sınırları belirlenmiştir.
4. Ürün ve imalat işlemi hakkında ürün stabilitesinin dökümanete edilmiş ispatını da içeren detaylı teknik bilgi sağlanmıştır.
5. En az bir pilot üretim serisinin (100X) kalifikasyonu yapılmıştır ve sonuçlar ölçek büyütmede beklenen işlem performansından önemli derecede sapmalar olmayacağını göstermektedir.

İşlem validasyonu uygulanmasında önemli beş nokta şu şekildedir:

1. Etkin madde ve yardımcı maddelerin farklı serilerinin kullanımı sağlanmalıdır.
2. Seriler, farklı günlerde, farklı vardiyalarda ve başarı ile üretilmelidir.
3. Seriler, ticari serinin üretileceği ekipman ve donanımlarla üretilmelidir.
4. Kritik işlem değişkenleri, operasyon aralığında ayarlanmalı ve işlem sırasında alt ve üst işlem sınırları aşılmamalıdır.
5. İşlem girdileri ve çıktılarının kontrolü açısından validasyon protokolünün gereksinimlerini karşılamada başarısızlık, işlemin tartışılması ve esaslı bir analizinden sonra revalidasyona* gidilmesini gerektirecektir.

*:Yeni kılavuzlarda sürekli ve süregiden işlem doğrulaması kapsamında veriliyor.

Full-imalat (ticari üretim) işlemleri validasyonu – EMA kılavuzu

Ticari üretim öncesinde yapılan tüm işlemler dosyada sunulur. Tüm işlemler en son yapılacak full-imalat işlemleri validasyonu için (ki bu ticari seri olacaktır) yardımcı olacaktır. Bu nedenle laboratuvar/pilot imalatların ticari üretim işlemleri yansıtmak üzere bilgi sağlaması ve ticari üretim işlemlerinin beklenildiği gibi yürüyeceğinin garantisini verebilmesi gerekmektedir. Bu işlemlerden elde edilen bilgilere bağlı olarak ruhsat dosyasında full-imalat işlemleri validasyonu protokolü veya şeması sunulur.

Ticari üretim serileri için işlem validasyonu protokolü

- İmalat koşulları (işlem parametreleri, işlem limitleri, hammaddeler)
- Datanın toplanması ve zamanı ve nasıl değerlendirileceği
- Yürütülecek testler (in-proses, serbest bırakma ve karakterizasyon) ve her bir önemli işlem adımı için kabul kriterleri
- Örnekleme planı (her bir birim işlem ve özellik için örnekleme noktaları, sayısı ve sıklığı). Örnek sayısı, seriler-içi ve –arası istatistiksel kalite güvencesini sağlayacak yeterlilikte olmalıdır.
- İşlemin kaliteli ürünleri uygun şekilde üretme yeterliliği hakkında bilimsel ve risk temelli karar verilmesini sağlayacak kriterler ve işlem performans göstergeleri
- Donanım tasarımı, destek sistemlerin ve ekipmanın kalifikasyonu, personel eğitimi ve kalifikasyonu, materyal kaynakları (bileşenler, kap/kapak)
- İşlem, in-proses materyal ve ürün için kullanılan analitik yöntemlerin validasyon durumları
- Uygun departmanlar ve kalite birimince protokolün incelenmesi ve onayı

Rapor:

- Protokolün tüm yönlerine ilgi açmalı ve tartışmalı
- Protokolde belirtildiği şekilde verilerin analizi ve toplanan verilerin özetini içermeli
- Protokolde belirtilmeyen herhangi bir beklenmeyen gözlemin ve ilave veri değerlendirilmeli
- İşlem geçerliliğinde etkiye sahip sapmalar, beklenmedik test sonuçları şeklinde imalat uygunsuzlukları özetlenmeli ve tartışılmalı
- Mevcut prosedür ve kontrollerde yapılması gereken değişiklikler veya düzeltici aksiyonlar detaylı olarak tanımlanmalı
- Verilerin, işlemin protokolde belirtilen koşulları karşılayıp karşılamadığı ve işlemin kontrol altında olup olmadığı bir sonuç olarak açıkça belirtilmeli
- Tüm uygun departmanlar ve kalite birimi inceleme ve onaylarını içermeli.

Standart olmayan imalat işlemlerinin kategorileri

- 1. Spesifik farmasötik dozaj formları
- Akciğerlerde ölçülü doz inhalasyonu için preparatlar: ölçülü doz basınçlı inhaler
- Ölçülü doz inhalerler ve kuru toz inhalerler
- Süspansiyonlar, emülsiyonlar veya diğer sıvı dispers steril ürünler
- Modifiye salım yapan preparatlar
- Düşük dozda etkin madde (bileşimin $\geq 2\%$) içeren birim doz ürünler
- Diğer spesifik dozaj formları: biyolojik olarak parçalanan polimerler şeklinde parenteral depo preparatlar, lipozomal preparatlar, miseller preparatlar, nanopartikül preparatları

2. Klasik bir prosese yeni bazı teknolojilerin birleřtirilmesi

3. Spesifik veya kompleks olduğu bilinen prosesler

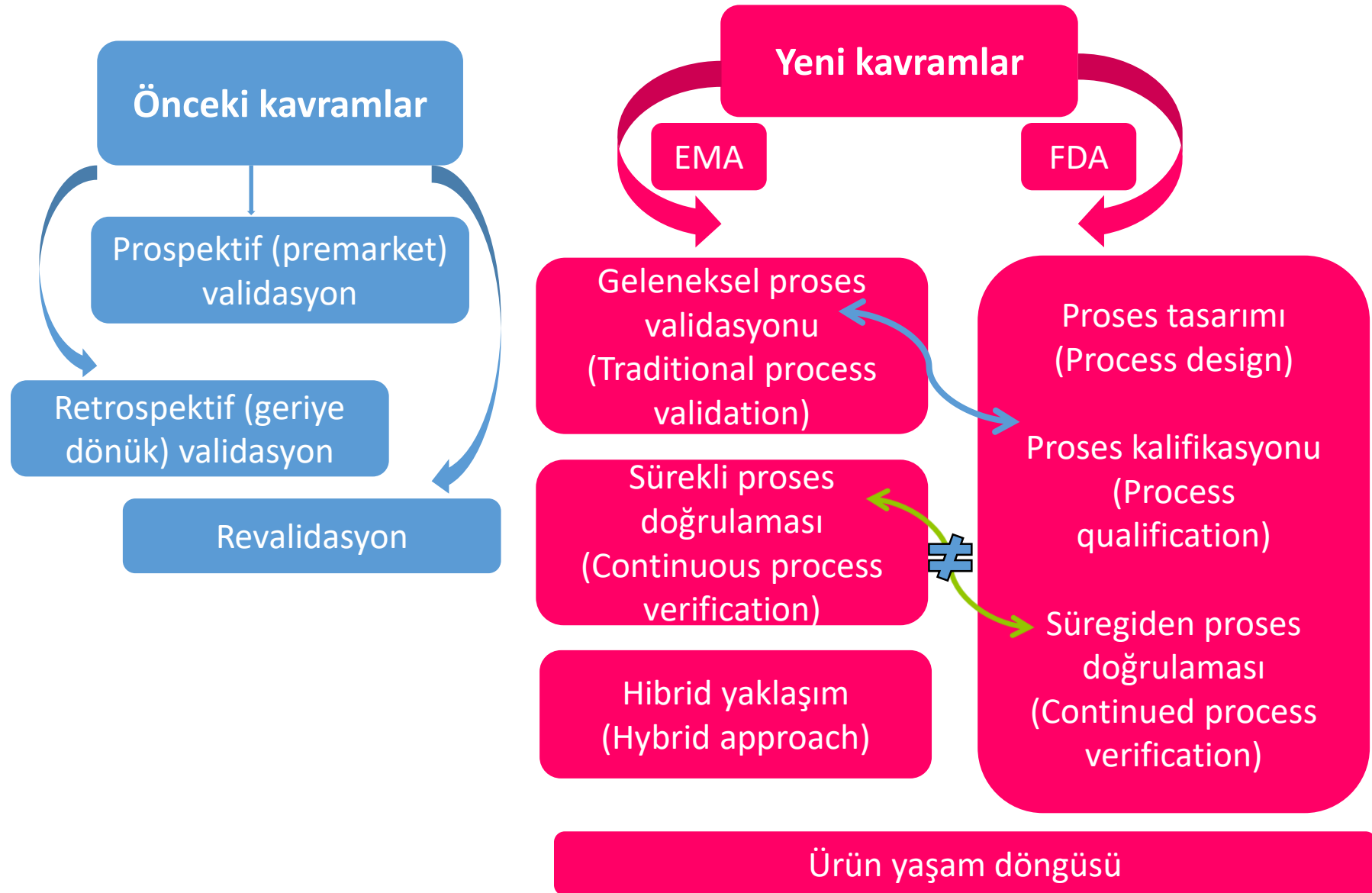
- Liyofilizasyon, mikroenkapsülasyon gibi kritik adımları içeren prosesler
- Fizikokimyasal özellikleri işleme veya ölçek büyütme güçlüklerine veya büyük ölçekte üretim sırasında stabilite problemlerine sebep olabilen etkin madde veya kilit bir yardımcı maddenin (lubrikantlar, kaplama maddesi gibi) yer aldığı prosesler
- Aseptik proses

4. Standart olmayan sterilizasyon yöntemleri

- Farmakope koşulları dışındaki koşullarda yaş ısı ile terminal sterilizasyon
- 25 K Gy altında bir dozla ışınlama ile terminal sterilizasyon

Proses validasyonunun seçenekleri ve yeni kavramlar

Proses validasyonu



Eş zamanlı işlem validasyonu (concurrent release of ppq batches (FDA)): Bu validasyon nadiren uygulanır. Bazı özel durumlarda validasyon protokolü, normalde bir protokoldeki tüm adımlar ve aktivitelerin tamamlanmasından önce bir serinin ticari olarak dağıtımı için tasarlanabilmektedir. Kritik işlem adımları izlenirken aynı zamanda bitmiş ürün testleri uygulanarak, imalat işleminin kontrol altında olduğu ispatlanmaktadır. Özel durumlar nelerdir?

-Sınırlı ihtiyaç olan ilaçlar (yetim ilaçlar)

-Kısa yarı ömüre sahip ilaçlar (PET ilaçlarını da içeren radyofarmasötikler)

-Tıbbi gereksinim olan ve Kurum'un talep ettiği ilaçlar (short supply)

Sürekli proses doğrulamasının amacı ve derecesi bazı faktörlerle etkilenecektir:

- Benzer ürünler ve/veya proseslerden elde edilen önceki geliştirme ve üretim bilgisi
- Geliştirme çalışmaları ve ticari üretim deneyiminden kazanılan proses anlayışının derecesi
- Ürün ve/veya üretim işleminin kompleksliği
- Kullanılan proses otomasyonu ve analitik teknolojilerin düzeyi
- Ürün yaşam döngüsü ile ilgili olarak, geri kalan ürünler için, uygun olduğunda ticarileştirme noktasından itibaren proses sağlamlığı ve üretim geçmişi