

# Farmasötik Teknolojide İşlem Mühendisliği ve İşlem Validasyonları

**11. Hafta**

# Kimyasal Nem Çekiciler

- Havalandırma sistemlerinde bazen kimyasal desikanlar da kullanılır:
- Kimyasal Desikanlar
  - Yüzeylerinde nemi tutarlar ve tekrar ısıtılarak bu nemden kurtulabilirler.
  - Silika jel boncuklar
  - Granüle aktive edilmiş alüminyum oksit
  - Lityum klorür

# Sürekli Partikül İzleme Sistemleri

- Gerçek zamanlı ölçüm yapılması gerekir.
- Cihazların 1 mikrondan daha küçük partikülü ölçebilmesi gerekir. Genel olarak 0.5U seçilir. Bu metod tek başına sterilite ya da canlı mikroorganizma varlığını göstermeye yetmez. Bu cihazların da kullanımdan önce validasyonunun yapılması gerekir.



# Personel Kontaminasyon Kontrolü

- **Eđitim**
- **Air-lock (Hava kilidi):** Temizlik derecesi bakımından birbirinden farklı iki veya daha çok oda (bölüm) arasında yer alan ve odalar arasında geçiş yapılırken odalar arasındaki hava akımını kontrol etmek amacıyla hizmet eden kapalı, iki veya daha çok kapısı bulunan odadır. Hava kilidi kişiler veya mallar için tasarlanır.
- **Soyunma odası**

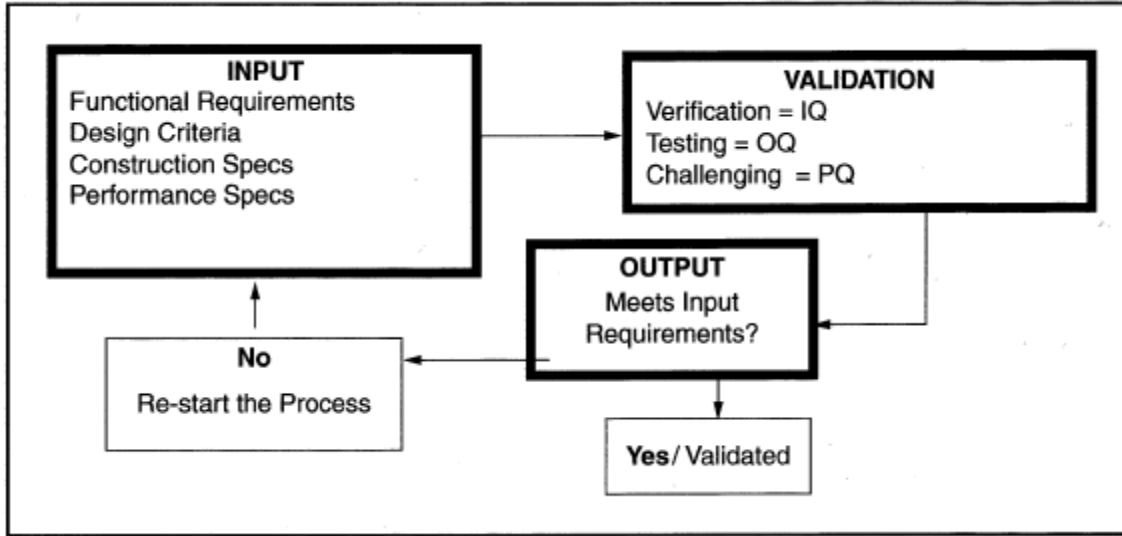
# Personel Kontaminasyon Kontrolü



# Personel Kontaminasyon Kontrolü



# HVAC ve Clean Room Validasyonu



- Design Qualification (DQ) : Tasarım Kalifikasyonu
- Installation Qualification (IQ): Tesisat /teçizat Kalifikasyonu
- Operation Qualification (OQ): İşletme Kalifikasyonu
- Performance Qualification (PQ): Verim Kalifikasyonu
- Cleaning Qualification (CQ): Temizlik Kalifikasyonu

- **Girdiler;** Fonksiyonel gereklilikler, Tasarım kriterleri, Yapı spasifikasyonları, Performans spesifikasyonları
- **Validasyon** için, tetkik-doğrulama, test etme ve verim kontrolü yapılır.
- **Çıktılar** gereklilikleri karşılıyorsa valide edilmiş demektir.

# HVAC ve Clean Room Validasyonu

- HVAC ve Temiz oda Validasyon Master Planınınında tanımlanmış olmalıdır.
- Bu sistemlerden etkilenen farklı disiplinler belirlenir.
- Dokümantasyon, ve bunun içinde de validasyon protokolü hazırlanması bu aşamada önemlidir.
  - Bu sistemlerin alışı,
  - Tasarım kalifikasyon protokolü
  - IQ protokolü
  - OQQ protokolü
  - PQ protokolü hazırlanır.



# Çevresel kontrol sistemlerinde validasyon sıralaması

1. Mimari komponentler
2. Temizlik ve dezenfeksiyon ajanı kalifikasyonu
3. Personel çalışma tekniklerinin validasyonu
4. HVAC validasyonu ve bunların kontrol ve izleme sistemlerinin validasyonu

# Çevresel kontrol sistemlerinde validasyon sıralaması

## 1. Mimari komponentler

DQ, IQ, OQ protokolleri hazırlanır.

## 2. Mimari komponentle Temizlik ve dezenfeksiyon ajanı kalifikasyonu

USP de listelenmiş olan tipik mikroorganizmalara karşı etkinliği ve ne derecede öldürücülük etkisi olduğu incelenir.

# Çevresel kontrol sistemlerinde validasyon sıralaması

## 3. Personel çalışma tekniklerinin validasyonu

Personel, soru cevap ile ya da deneme çalışmaları ile eğitimi anlayıp anlamadığı konusunda denenir. Elbise değişim konusunda yeterli özenin gösterilip gösterilmediği contact plate yöntemi ile test edilir.

## 4. HVAC validasyonu ve bunların kontrol ve izleme sistemlerinin validasyonu

HVAC sistem PQ protokolü hazırlanır, sistem tanımlaması yapılır, IQ ve OQ protokolleri yapılır. protokolü hazırlanır.OQ ile SOP doğrulaması yapılır.

# Çevresel kontrol sistemlerinde validasyon sıralaması

## 4. HVAC validasyonu ve bunların kontrol ve izleme sistemlerinin validasyonu

- Bu protokoller sayesinde HVAC sisteminin nereden temin edileceği, hangi üretim yerleri ile ilgili olacağı bu alanlarda hava sıcaklık, nem ve sirkülasyon hızı, FDA GMP klavuzu ek 1'e göre ekipman ve materya seçiminin nasıl yapılacağı, Referans değerlere uyum sağlayacak bir sistem olup olmadığı,
- Personelin kalifikasyonu, kritik sistemlerde ve cihazlarda validasyon gibi konularda sistem tanımlamaları yapılır.

# Çevresel kontrol sistemlerinde validasyon sıralaması

- HEPA Filtreler
- Çevresel temizliğin sağlanması;
  - Hava filtrelerinden havanın resirkülasyon sayısı
  - Filtrenin etkinliği
  - Filtre serilerinin sayısı
  - İçeri alınan havad giriş aşamasında yapılan uyumlama
  - Kontrollü alanda partikül oluşumu gibi faktörlere bağlıdır.

# High Efficiency Particulate Air (HEPA)

## Yüksek Verimlilikte Hava Partikül Filtresi Filtre Bütünlük Testi

- DOP (Diocytile Phathalate) Test verimi % 99,97 olan filtredir. Yani 0.3 mikronluk partikülleri % 99.97 oranında tutan 10.000 adet partikülden en fazla 3 tanesini geçiren filtredir. En önemli özellikleri yüksek kapasiteli olmalarıdır. 610x610 mm ölçülerindeki bir HEPA filtre en az 600 m<sup>3</sup> hava geçirebilir.
- Kullanılıp atılan filtrelerdir.

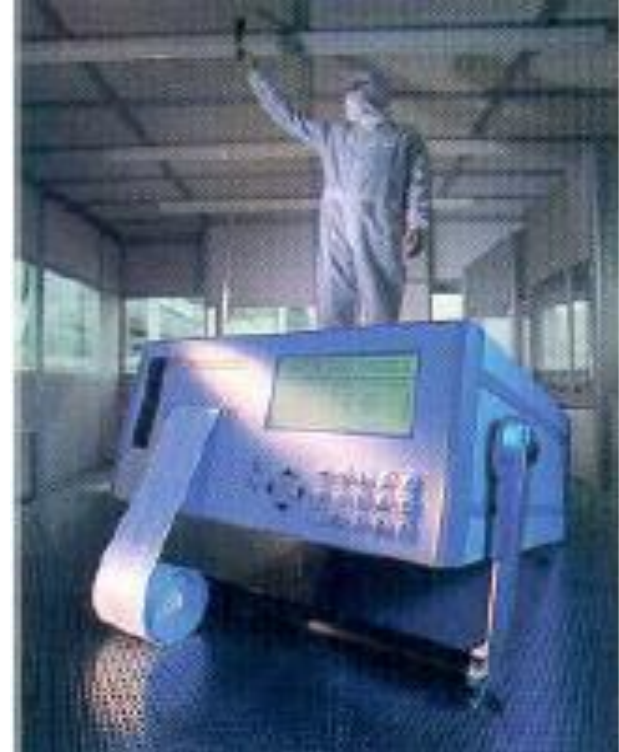
## DOP testi

Bu cihaz HEPA filtrelerin sahada montajından sonra yapılan verimlilik testleridir. Termal jeneratör kullanılarak üretilen partiküllerin konsantrasyonu ( $0,3 \mu\text{m}$  capında) hepa filtreden önce ve sonra fotometre cihazları ile ölçülerek filtre verimliliği hesaplanır.

# Temiz oda Validasyon Ölçümleri

ISO 14644-3: Deęerlendirme ve ölçümlerin metotları  
Part 3 – Metroloji ve test metotları

1. Oda kurulumunun sınıflandırılması için airborne partikül sayımları ve test ölçümleri
2. Hava akış testi
3. Hava fark basınç testi
4. Filtre kaçak testi
5. Akış izleme
6. Hava akış yönü testi
7. Sıcaklık testi
8. Nem testi
9. Değişim zamanı testi
10. Yapısal kaçak testi





# Temiz oda Validasyon Ölçümleri

## Standart Ölçümler

1. Hava hızı / Hava hızı dağılımı
2. Filtre hava akış oranı
3. AHU hava akış oranı
4. Filtre kaçak testi
5. Oda basınçlandırması
6. Temizlik sınıfı
7. Sıcaklık ve nem

## Opsiyonel ölçümler

1. Yapısal kaçak testi
2. Parelellik- Hava akış yönü testi ve hava akışının görüntülenmesi
3. Yeniden temizleme zamanı testi
4. Mikrobiyolojik ölçümler (hava, yüzeyler)

# Kaynaklar

- Pharmaceutical Process Validation-Second edition, Revised and Expanded. James Swarbrick, 1993, Marcel Dekker.
- Process Validation in Manufacturing of Biopharmaceuticals, guidelines, current practices and Industrial case Studies., Anurag Singh Rathore, Gail Sofer.,2005.
- Validation of Pharmaceutical Processes, 3rd. Ed. James Agalloco, Frederick, J, Carleton, 2008.
- Omeo Chatterjee, Performance Qualification Of A Clean Room From A Quality Perspective, Institute Of Validation Technology. Special Edition: Facility Qualification, Pp55-61.
- Kevina O'Donoghue, Handbook for Critical Cleaning: Applications, Processes, and Controls, Chapter 6 Validating and Monitoring the Cleanroom
- Biunayki R. Díaz; Caridad A Gasmuri; Noelia Baltrell Mena; Amaury Hierrezuelo; Lázaro Estenoz; Denis Alvarez; Yadira Mora and Alejandro B. Iznaga, **Strategies for the assessment of Disinfection and Cleaning on Biopharmaceutical Cleanroom**, Advances in Biomedical Engineering Research (ABER) Volume 2, 2014, 18-27.
- EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012-Rev1, Guideline on Process Validation
- FDA Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices