

# İLAÇ FABRİKASINDA HVAC VALİDASYON ÇALIŞMALARI HAKKINDA GENEL DEĞERLENDİRME

Filiz ÖZCAN

## ÖZET

İlaç fabrikalarında üretilen ürünler arasında en fazla risk taşıyan grup aseptik koşullarda üretilen parenterallerdir. Bu ürünler dolum gerçekleştirildikten sonra çeşitli nedenlerden dolayı tekrar sterilizasyona tabi tutulmadıklarından dolum prosesi, dolum alanları ve bunları destekleyen sistemler büyük önem taşımaktadır. Bu sistemlerin en başında, ürün prosesinin bazı aşamalarında dış ortama açık olduğundan, havalandırma sistemleri gelmektedir ve bu nedenle HVAC sistemlerinin validasyonu ilaç sanayi açısından çok büyük önem taşımaktadır. İlaç sanayiinde HVAC sistem validasyonları yasal yükümlülüklerle zorunlu tutulan uluslararası standartlar doğrultusunda uygulanmaktadır. Bu sunumda ilaç sanayini de ki HVAC sistem validasyonları hakkında bilgi verilecektir.

## 1. GİRİŞ

**Validasyon** [1]; Validasyon tesis, laboratuvar, bilgisayar, proses veya servis uygulamalarının, önceden belirlenmiş parametre ve spesifikasyon doğrultusunda sürekli ve tekrarlayan şekilde çalışmalarını yüksek derecede güvence altına alan önceden planlanmış sistematik ve dokümente edilmiş bir programdır. Validasyon tasarımdan başlayarak son onaya kadar geçen süreçlerin tümünü kapsamaktadır.

Validasyon çalışmaları 4 ana başlık altında gerçekleştirilir[1].

**Dizayn (tasarım) kalifikasyonu (DQ)** ; Proses, tesis ve sistemlerin henüz dizaynı safhasında GMP, kalite ve yasal gereklilikleri ve önceden kullanıcı tarafından belirlenen gereklilikleri sağladığının yazılı olarak ispatlanmasıdır

**İnсталasyon (yerleşim) kalifikasyonu (IQ)** ; DQ aşaması tamamlanmış olan proses, tesis veya servislerin dizayn edildiği şekilde, spesifikasyonlarına uygun olarak monte edildiğinin veya mevcut sisteme doğru adapte edildiğinin yazılı olarak ispatlandığı validasyon aşamasıdır.

**Operasyon (çalıştırma) kalifikasyonu (OQ)** ; IQ aşaması tamamlandıktan sonra önceden tanımlanmış spesifikasyonlara uygun şekilde fonksiyonlarını gerçekleştirdiğinin dokümente edilerek ispatlanmasıdır.

**Performans kalifikasyonu (PQ)** ; OQ aşaması tamamlanmış olan tesis ve sistemlerin amaçlanan fonksiyonu, sürekli bir şekilde önceden belirlenen spesifikasyonlara uygun olarak yerine getirildiğinin yazılı olarak ispat edilmesidir.

İlk uygunluk onayı sonrası PQ çalışmaları belirli aralıklarla gözden geçirilir ve revalidasyon çalışmaları olarak PQ çalışmaları tekrar edilir.

## 2. İLAÇ SANAYİDE HVAC SİSTEMLERİNDE UYGULANAN VALİDASYON ÇALIŞMALARI

DQ ve IQ çalışmaları kullanıcı ihtiyaçları ve gereklilikleri doğrultusunda gerçekleştirilir. Bu kalifikasyon çalışmalarıyla HVAC sisteminin her bir parçasının ( filtre spesifikasyonunun, fanların, soğutucu ünitelerinin, nemlendirme ünitelerinin, kanal sızdırmazlıklarının, kontrol sistemlerinin, sistem balanslarının ve enstrumanların kalibrasyonları) belirlenen spesifikasyonlara uygunluğu doğrulanmış olur

### 2.1. OQ/PQ Çalışmaları

HEPA filtrelerin yerleştirilmesiyle validasyon testleri başlamış olur. Bu aşamadan sonra artık sistemin istenilen alan şartlarını sağlayıp sağlamadığının kontrolü başlamış olur.

Uygulanan testler aşağıda belirtilmiştir; [1,2,3,4]

- 1) Filtre sıklık testi
- 2) Hava hızı ölçümleri
- 3) Hava değişim oranları
- 4) Fark basınç ölçümleri
- 5) Alan klasifikasyonu
- 6) Hava akış yönleri
- 7) Statik konumda partikül sayımları
- 8) Çalışma konumunda partikül sayımları

### 2.2. Rutin kontroller

PQ çalışmaları tamamlandıktan sonra rutin kontrol periyotları belirlenir. Kullanım alanı, sistem performansı ve dizaynı doğrultusunda aşağıdaki tanımlanan testler gerçekleştirilir.

- 1) Çalışma konumunda partikül sayımları
- 2) Statik konumda partikül sayımları
- 3) Hava değişim oranları
- 4) Hava hızı ölçümleri
- 5) Alan fark basınçları
- 6) Filtre fark basınçları

### 2.3. Revalidasyon PQ Çalışmaları[1,2,3,4]

Sistem kurulumlarını takiben yapılan ilk validasyonlar sonrası GMP gereği belirlenmiş periyotlarda sistemin güvenilir çalışmaya devam ettiğini ortaya koymak amacıyla Revalidasyon adı altında aşağıda belirtilen çalışmalar gerçekleştirilir.

- 1) Filtre integrity testi
- 2) Hava hızı ölçümleri
- 3) Hava değişim oranları
- 4) Fark basınç ölçümleri
- 5) Statik konumda partikül sayımları
- 6) Çalışma konumunda partikül sayımları

Sistemde herhangi bir ilave veya değişiklik yapılması öngörüldüğünde ise ayrı bir değerlendirme yapılır.

## SONUÇ

İnsan sağlığına hizmet eden yüksek kalitede üretim yapılması zorunluluğuyla ilaç firmalarında HVAC sistem validasyon çalışmaları yasal yükümlülüklerle uluslararası standartlara bağlıdır.

Bu standartlara uygunluk sağlayarak, ilaç sanayi yüksek maliyetli ilaç üretimini, havalandırmalardan kaynaklanacak herhangi bir uygunsuzluk nedeniyle riske atmamak amacıyla, garanti altına almaya çalışmaktadır.

## KAYNAKLAR

- [1] EUDRALEX, Vol.4, Annex 15, Qualification and Validation , 2001.
- [2] EUDRALEX, Vol.4, Annex 1, Manufacture of Sterile Medical Products, 2003.
- [3] FDA Guideline on Sterile Drug Products by Aseptic Processing, 2004.
- [4] ISO 14644-3 Part 3 Test Metodları, 2005.

## ÖZGEÇMİŞ

### Filiz ÖZCAN

Kasım 1969 Sinop doğumludur. 1990 yılında İÜ. Çapa Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Bölümü ,1994 de ise yine aynı üniversitenin Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü bitirmiştir.1994-2000 Yılları arasında Mefar İlaç Sanayiinde önce 4 sene "Mikrobiyoloji Laboratuvar Şefi " son 2 sene ise "Validasyon Şefi" olarak görev almıştır. 2000 senesinden itibaren çalıştığı GlaxoSmithKline İlaç San. Tic. AŞ. de çeşitli kalite birimlerinde yöneticilik yapmıştır. GlaxoSmithKline deki görevine Haziran 2007 itibaren Üretim Yöneticisi olarak devam etmektedir.