

T.C.
SAGLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

ANKARA
Sayı: 1505

3.03.

1994

BAKANLIK MAKAMINA

Farmasötik müstahzar üreticilerinin, ürettikleri ürünün istenen etki, emniyet ve kalitede olmasını garanti etmelerini öngören hükümleri kapsayan 'İspençiyari ve Tıbbi Müstahzar İmalathaneleri Yönetmeliği", yayımlandığı 1 Kasım 1984 tarihinden itibaren gerek Bakanlığımız ve gerekse üreticiler tarafından ciddi şekilde uygulanmaya devam etmektedir. Üretimde uyulması gereken kurallar, o günün şartları ve Dünya Sağlık Örgütü'nün tavsiyeleri dikkate alınarak, bu Yönetmelikte kısa, öz ancak kesin bir ifade ile yer almıştır. GMP olarak tanımlanan bu kuralları yasal bir yükümlülük olarak uygulamaya koyan ilk ülkeler arasında yer alan Türkiye, geçen zaman içinde teknolojik gelişmeler ve yenilikler ile farmasötik müstahzarlarda görülen çeşitliliği de dikkate alarak, yürürlükte olan Yönetmeliğin uygulayıcılar tarafından daha iyi anlaşılması amacıyla, açıklayıcı bir kılavuzun oluşturulmasında yarar görmüştür.

Diğer yandan ülkemizin PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) İlaç Teftiş Antlaşması) üyeliği için yapmış olduğu başvuru çerçevesinde PIC yetkilileri ile sürdürülen görüşmeler ve çalışmalar, bu anlaşmaya taraf olan ve bugün çoğu aynı zamanda AT üyesi de olan ülkelerin kabul ettiği GMP kılavuzunun dikkate alınması ve değerlendirilmesi gereğini ortaya çıkarmıştır. Bakanlığımız, AT ile Türkiye arasında sürdürülmekte olan mevzuat uyum çalışmaları nedeniyle de, Topluluğun GMP konusundaki direktif ve rehberlerini yakından takip etmektedir.

AT ve PIC kılavuzları arasında mevcut paralellik dikkate alınarak ve büyük oranda aslına sadık kalınarak dilimize çevrilen bu kılavuz, Yönetmelik hükümleri çerçevesinde, farmasötik müstahzar üreticileri tarafından titizlikle uyulması gereken kuralları belirlemektedir. Bakanlığımızca yapılacak denetimlerde, üreticilerin bu kurallara riayetleri aranacaktır.

Ekte sunulan 'Farmasötik Ürünlerin İyi İmalat Uygulamalarına İlişkin Kılavuzun' İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar imalathaneleri Yönetmeliğinin ilgili maddesi gereğince 1 Ocak 1995 tarihine kadar ihtiyari uygulanması, bu tarihten sonra kesin uygulamaya geçilmesi hususunu tensiplerinize arz ederim.

Ecz. Kemalettin AKALIN
GENEL MÜDÜR

OLUR
3.3.1994
Ecz. M. Kazım DİNÇ
BAKAN

BÖLÜM 2- PERSONEL

BÖLÜM 3- TESİSLER VE EKİPMAN

BÖLÜM 4- DOKÜMANTASYON

BÖLÜM 5- ÜRETİM

BÖLÜM 6- KALİTE KONTROL

BÖLÜM 7- KONTRATLI (FASON) İMALAT VE ANALİZ

BÖLÜM 8- ŞİKAYETLER VE GERİ ÇEKME

BÖLÜM 9- KENDİ KENDİNİ DENETLEME

EK 1- STERİL FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATI

EK 2- BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN ÖRNEK ALINMASI

EK 3- İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BASINÇLI VE ÖLÇÜMLENİŞ DOZDA

PREPARATLARIN İMALATI

EK 4- SIVILAR, KREMLER VE POMADLARIN İMALATI

EK 5- BİLGİSAYARLI SİSTEMLER

EK 6- RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI

EK 7- BEŞERİ BİYOLOJİK FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATI

EK 8- BİTKİSEL FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATI

EK 9- TIBBİ GAZLARIN İMALATI

EK 10- FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONİZASYON RADYASYONUNUN

KULLANIMI

TANIMLAR

Bu kılavuzda yer alan tanımlar aşağıdaki anlamlarda kullanılmıştır. Bu ifadelerin diğer metinlerde farklı anlamları olabilir.

Ambalajlama

Dolum ve etiketleme de dahil olmak üzere, bir bulk ürünün bitmiş ürün haline gelebilmek için geçirdiği tüm işlemlerdir.

Not : Steril dolum, normalde ambalajlamanın bir safhası değildir. Primer kabına doldurulmuş, ancak son ambalajı yapılmamış ürün bulk üründür.

Ambalaj Malzemesi

Bir farmasötik ürünün taşıma ve dağıtılmasında kullanılan dış ambalaj materyali hariç, ambalajlamada kullanılan her türlü materyaldir. Ambalaj malzemeleri, ilaç ile doğrudan temas edip etmemelerine göre primer ve sekonder olarak belirtilirler.

Ambalajlanmamış Ürün (Bulk Ürün-Dökme Ürün)

Tüm üretim aşamalarından geçmiş, ancak son ambalajı yapılmamış herhangi bir üründür.

Ara Ürün (Yarı mamul)

Bulk ürün olmadan evvel bir dizi üretim basamaklarından geçmesi gereken, kısmen işlem görmüş materyal.

Başlangıç Maddesi

Bir farmasötik ürünün üretimde kullanılan, ambalaj malzemeleri dışındaki tüm maddelerdir.

Bilgisayar Destekli Sistem

Raporlama veya otomatik kontrol için veri girişi, elektronik işlem ve bilgi çıkışını içeren sistemdir.

Bitkisel Farmasötik Ürün

Etken madde olarak sadece bitkisel materyal ve/veya bitkisel drog preparatları içeren farmasötik üründür.

Bitmiş Ürün

Son ambalajı da dahil olmak üzere, tüm üretim aşamalarından geçmiş olan farmasötik üründür.

Biyogeneratör

Biyolojik ajanların, diğer maddeler ile temas ettirilmesi yoluyla, biyolojik ajanların üremesinin veya diğer maddeler ile reaksiyona sokularak değişik maddeleri üretmelerinin sağlandığı (örneğin fermentasyon kabı) taşıyıcı bir sistemdir. Biyogeneratörler genellikle düzenleme gereçleri (regülatörler), kontrol birimleri, bağlantılar, materyal ilave ve alma birimleri ile donatılmıştır.

Biyolojik Ajanlar

Genetik mühendislik ürünü olanlar da dahil, patojen olan veya olmayan mikroorganizmalar; hücre kültürleri ve endoparazitlerdir.

Çapraz Bulaşma

Bir başlangıç maddesi veya bir ürünün, bir başka materyal veya ürün ile bulaşmasıdır.

Egzotik Organizma

İlgili ülke veya coğrafik bölgede bulunmayan, veya ilgili ülke veya coğrafik bölgede koruyucu önlemleri alınan veya yok etme programı uygulanan bir hastalığa yol açan biyolojik ajandır.

Enfekte Olmuş

Yabancı biyolojik ajanlarla bulaşmış ve dolayısıyla enfeksiyon yayma yeteneği olan.

Farmasötik Ürün

İnsan sağlığı için kullanılan, üretildiği veya ithal edildiği yerde sağlıkla ilgili kanunlarla kontrol altında tutulan herhangi bir ilaç veya benzeri üründür.

Geri Kazanma

İstenen kalitede olması koşuluyla, daha önceki serilerin tümünün veya bir kısmının bir başka seriyeye, belirli bir üretim aşamasında ilave edilmesidir.

Ham Bitki (Bitkisel Drog)

Taze veya kurutulmuş tıbbi bitki veya bitki parçalarıdır.

Hava Kilidi (AIR - LOCK)

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. Bir hava kilidi, kişiler ya da mallar için tasarımıdır ve kullanılır.

Hücre Bankası

Hücre Bankası Sistemi

Bir hücre bankası sistemi, tanımlama için tamamen karakterize edilmiş ve bulaşmaya uğramamış aynı ana hücre bankasındaki hücrelerce, kültür içerisinde ard arda üretilen ürün serileridir. Ana hücre bankasından hazırlanan belirli sayıdaki kaplar ile "çalışma hücre bankaları" hazırlanır. Bir hücre bankası sistemi, rutin üretim sırasında ve sonrasında gerçekleşen geçiş (pasaj) düzeyi veya dublikasyona uğrayan popülasyon açısından valide edilir.

Ana Hücre Bankası

Tek bir işlem ile kaplarına dağıtılmış, tek düzeliği sağlayacak şekilde işlenmiş ve stabilitesi garanti altına alınacak şekilde saklanmış, tamamen karakterize edilmiş hücre kültürüdür. Ana hücre bankası genelde -70°C veya altında saklanır.

Çalışma Hücre Bankası

Ana hücre bankasındaki kültürden üretilmiş ve üretim hücre kültürlerinin hazırlanmasında kullanılan hücre kültürüdür. Çalışma hücre bankası genelde -70°C veya altında saklanır.

Hücre Kültürü

Çok hücreli organizmalardan izole edilen hücrelerin in-vitro ortamda üretilmesiyle elde edilen oluşumdur.

İade

Bir kalite hatası nedeniyle veya bir başka nedenle, bir farmasötik ürünün üreticisine veya dağıtıcısına geri yollanmasıdır.

İmalat

Materyallerin ve ürünlerin satın alma işlemleri, farmasötik ürünlerin üretimi, kalite kontrol, serbest bırakma (onay), depolama, dağıtım ve bunlarla ilgili tüm kontrolleri kapsayan faaliyetlerin tamamıdır.

İmalatçı

İmalat yetkisini elinde bulundurandır.

İnproses Kontroller

Prosesi izlemek, gerekirse ayarlamak ve böylece ürünün kendi spesifikasyonlarına uygun olmasından emin olmak için üretim esnasında yapılan kontrollerdir. Çevrenin veya teçhizatın kontrolü de inproses kontrolün bir bölümü olarak sayılabilir.

Kalibrasyon

Belirli koşullar altında, bir ölçüm aygıtının veya ölçüm sisteminin gösterdiği değerler veya bir materyal ölçümünün temsil ettiği değerler ile, bir referans standartın bilinen değerleri arasında ilişki kurmak amacıyla gerçekleştirilen işlemler dizisidir.

Kalifikasyon

Herhangi bir ekipmanın doğru şekilde çalıştığını ve istenen sonuçlar verdiğini kanıtlamak için yapılan çalışmalardır. Kimi zaman validasyon kelimesi, kalifikasyon kavramını da kapsamak üzere genişletilmiştir.

Kalite Kontrol

Bölüme bakınız.

Karantina

Başlangıç maddelerinin ve ambalaj malzemelerinin, ara ürün, bulk ve bitmiş ürünlerin uygunluk veya red kararı alınana dek fiziksel ve diğer etkin vasıtalarla ayrı tutulmaları (izole edilmeleri) durumudur.

Kayıt

Bölüme bakınız

Kontrollü Alan

Potansiyel bulaşmayı kontrol altına almak üzere gerekli bir takım düzenlemeler yapılmış (örneğin D derecesinde hava sağlanması gibi), ve canlı organizmaların kazayla dışarı çıkışını kontrol edecek şekilde inşa edilen ve işletilen alanlardır. Uygulanan kontrol düzeyi, proseste kullanılan mikroorganizmaların doğasına uygun olmalıdır. Bu alan en azından, hemen dış çevresine göre negatif basınç altında tutulmalıdır ve havada az miktarda bulunan bulaştırıcıların etkin biçimde ortamdan uzaklaştırılmasına olanak vermelidir.

Kriyojenik Kap

Çok düşük sıcaklıklarda sıvılaştırılmış gaz taşıyacak şekilde tasarlanmış kaptır.

Manifold (Dağıtım Aygıt)

Birden çok gaz kabının, aynı anda tek bir kaynaktan doldurulmasına imkan veren ekipman veya aygıt.

Muhafaza

Belirli bir alanda biyolojik bir ajanın veya diğer bir metanın muhafaza edilme işlemidir.

Muhafazalı Alan

Alan içerisinden biyolojik ajanların dış çevreye bulaşmasını önleyecek şekilde inşa edilmiş ve işletilmekte olan uygun havalandırma ve filtrasyon düzeni olan alanlardır.

Mutabakat Sağlama (Reconciliation)

Normal değişkenlik sınır tanınmak koşuluyla, gerçekte üretilen veya kullanılan materyal veya ürün ile teorik miktarlar arasında kıyaslama yapma işlemidir.

Primer Muhafaza

Biyolojik ajanın ilk çalışma ortamına kaçmasına engel olan muhafaza sistemidir. Bu sistem kapalı kapların veya biyolojik güvenlik kabinlerinin güvenli çalışma prosedürleri ile birlikte kullanımını kapsar.

Prosedürler (Yöntemler)

Bir farmasötik ürünün imalatı ile doğrudan veya dolaylı şekilde ilgili olarak yürütülen tüm işlemlerin açıklamaları, dikkat edilecek hususlar ve uygulanacak önlemlerdir.

Radyofarmasötik

Kullanıma hazır hale geldiklerinde, farmasötik kullanım amacıyla bir veya birden çok radyonüklid (radyoaktif izotop) içeren, farmasötik üründür.

Sekonder Muhafaza

Biyolojik ajanın dış çevreye veya diğer çalışma alanlarına kaçmasına engel olan muhafaza sistemidir. Bu sistem, özel olarak tasarlanmış havalandırmaların, materyallerin çıkışı için bulunan hava kilitlerinin ve/veya sterilizatörlerin ve güvenli çalışma prosedürlerinin kullanımını kapsar. Sekonder muhafaza, primer muhafazanın etkinliğine çoğu zaman katkıda bulunabilir.

Seri (Lot)

Bir veya bir dizi işlemde geçtikten sonra homojen olması beklenen, miktarı belirlenmiş başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi veya işlem görmüş üründür.

Not İmalat safhalarını tamamlamak amacıyla, bir seriyi birçok alt seriye bölmek gerekebilir. Daha sonra homojen seriyi elde etmek amacıyla, alt seriler birleştirilir. Sürekli imalat söz konusu olduğunda, seri, istenen homojeniteye uygun olarak tüm üretimin belirli bir parçasına tekabül etmelidir. Bitmiş ürünün kontrolünde, bir farmasötik ürün serisi; aynı başlangıç materyal kütlelerinden hareketle, tek bir üretim zincirinden veya tek sterilizasyon işleminden geçen tüm farmasötik birimleri veya sürekli üretim söz konusu olduğunda, belirli bir zaman diliminde üretilen birimleri kapsar.

Seri Numarası (Lot numarası)

Bir seriyi diğerlerinden ayıran ve belirleyen sayılar ve/veya kombinasyonudur.

Sıvılaştırılabilir Gazlar

Normal dolum sıcaklığında ve basıncında, silindir içerisinde sıvı olarak kalabilen gazdır.

Silindir (Tüp)

Yüksek basınçlı gaz taşıyacak şekilde tasarlanmış kaptır.

Spesifikasyon

Bölüme bakınız.

Sterilite

Sterilite, yaşayan organizmaların bulunmaması durumudur. Sterilite test koşulları, Avrupa Farmakopesi ve diğer farmakopelerde verilmiştir.

Tekrar İşleme

Kabul edilemez kalitedeki bir seri veya serinin bir kısmının kalitesinin kabul edilebilir bir düzeye getirilebilmesi için, üretimin belirli bir aşamasında bir veya birkaç işlem ile yeniden işlenmesidir.

Temiz Alan

Partiküller ve mikrobiyal bulaşma açısından belirli bir şekilde kontrol altında tutulan, alan içerisinde bulaştırıcıların oluşumunu, dışarıdan girişlerini ve alan içerisinde birikimlerini azaltacak şekilde

inşa edilen ve kullanılan alanlardır.

Not: Kılavuz eklerinde steril farmasötik ürünlerin üretimi için değişik derecelerde çevresel kontrol tanımlanmıştır.

Temiz-Muhafazalı Alan

Hem temiz hem de muhafazalı alan olarak kullanılmaya yönelik şekilde inşa edilen ve çalıştırılan alanlardır.

Tıbbi Bitki

Farmasötik amaçla kullanılan bitki veya bitki parçasıdır.

TOHUM LOT (SEED LOT)

Tohum Lot Sistemi

Önceden belirlenmiş bir geçiş (pasaj) düzeyinde aynı ana tohum lottan hareketle, bir ürünün birbirini takip eden serilerinin üretimi esasına dayanan sistemdir. Rutin üretimde ana tohum lotundan bir çalışma tohum lotu hazırlanır.

Son ürün, çalışma tohum serisinden hareketle hazırlanır ve ana tohum lotundan daha fazla geçişe uğramaz (güvenilirliği ve etkinliği klinik araştırmalarla ortaya konmuş olan aşıya kıyasla). Ana ve çalışma tohum lotlarının orijinleri ve pasaj geçmişleri kaydedilir.

Ana Tohum Lot

Tekdüzeliliği ve stabiliteyi sağlayacak ve de bulaşmayı önleyecek bir şekilde, tek bir işlem basamağı içerisinde tek bir bulkten hareketle birden çok kabın içerisine dağıtılan mikroorganizma kültürüdür. Sıvı halde bulunan bir ana tohum lotu genelde -70°C veya daha altında saklanır. Dondurularak kurutulmuş (freeze dried) bir ana tohum lotu stabiliteye zarar vermeyeceği bilinen bir sıcaklıkta saklanır.

Çalışma Tohum Lotu

Ana tohum lotundan türetilen bir mikroorganizma kültürüdür ve üretimde kullanılmak üzere hazırlanır. Çalışma tohum lotu kaplarına dağıtılır ve ana tohum lotu gibi saklanır.

Üretim

Bir farmasötik ürünün hazırlanması sırasında, hammaddelerin çekilmesinden, işlenerek ve ambalajlanarak bitmiş ürün halini aldığı noktaya kadar yeralan işlemlerin tümüdür.

Validasyon

Herhangi bir prosedür, proses, ekipman, materyal, sistem veya faaliyetin, beklenen sonuçları verdiğinin GMP prensiplerine göre kanıtlanması işlemidir (kalifikasyon'a bakınız).

Yetkili Kişi (Mesul müdür)

Gerekli temel bilimsel ve teknik birikimi ve tecrübesi olan, resmi otorite tarafından "sorumlu" olarak kabul edilen kişidir.

BÖLÜM 1

KALİTE YÖNETİMİ

PRENSİP

İmalat yetkisinin sahibi, farmasötik ürünleri, amaçlanan kullanımlarına ve ruhsatname gerekliliklerine uygun olarak, güvenilirlik, kalite ve etkinlikteki bir yetersizlik nedeniyle hastayı riske sokmayacak şekilde üretmek zorundadır. Bu kalite hedefine ulaşmak üst düzey yönetiminin sorumluluğudur ve değişik departmanların ve firmanın değişik düzeylerdeki tüm personelinin, materyal sağlayanların ve dağıtıcı firmaların katılımını ve taahhütlerini gerektirir. Bu kalite hedefine erişmek için, gerçekten GMP'yi özümsemiş ve kalite kontrolü de kapsayan, geniş çerçevede tasarlanmış ve doğru olarak uygulanan bir Kalite Güvencesi sisteminin tüm parçaları uzman personel, uygun ve yeterli tesis, ekipman ve olanaklar ile desteklenmelidir. İmalat yetkisinin sahibini ve yetkili şahıs veya şahısları bağlayan ek yasal sorumluluklar da bulunmaktadır.

- 1.1** Kalite Güvencesi, GMP ve kalite kontrol temel kavramları birbirleri ile ilişkilidir. Burada, bu kavramların birbirleri ile ilişkilerini ve farmasötik ürünlerin üretimi ve kontrolü açısından sahip oldukları temel önemi ortaya koymak amacıyla tanımları yapılmıştır.

Kalite Güvencesi

- 1.2** Kalite Güvencesi, bir ürünün, tek tek veya toplu olarak kalitesini etkileyen tüm unsurları kapsayan, geniş çerçeveli bir kavramdır. Farmasötik ürünlerin amaçlanan kullanımları için gereken kalitede olduklarını güvence altına almak hedefi ile yapılan organize düzenlemelerin bütünüdür. Dolayısıyla GMP ve ek olarak bu kılavuzda yer almayan diğer faktörleri de bünyesinde barındırmaktadır. Farmasötik ürünlerin imalatına uygun bir Kalite Güvencesi sistemi şu noktaları garanti altına almalıdır:

- i. Farmasötik ürünler, GMP ve GLP dikkate alınarak tasarlanmalı ve geliştirilmelidir.
- ii. Üretim ve kontrol işlemleri açıkça spesifikasyonla tanımlanmalı ve GMP'ye adapte edilmelidir.
- iii. Yönetim sorumlulukları açıkça belirtilmelidir.
- iv. Doğru başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinin üretilmeleri, temini ve kullanılmalarına ilişkin düzenlemeler yapılmalıdır.
- v. Yarı mamuller üzerinde tüm gerekli kontroller ve diğer inproses kontroller ile validasyonlar yapılmalıdır.
- vi. Bitmiş ürün, belirlenmiş prosedürlere göre, doğru biçimde işlem görmeli ve kontrol edilmelidir.
- vii. Farmasötik ürünler, yetkili şahıs her bir üretim serisinin, ruhsatına esas

bilgilere, üretim, kontrol ve farmasötik ürünün serbest bırakılışına ilişkin yasa ve kurallara uygun olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini gösteren onay vermedikçe, yani seriyi serbest bırakmadıkça, satılamaz veya temin edilemez.

- viii. Farmasötik ürünlerin, raf ömürleri boyunca kalitelerinin devam ettirilmesi amacıyla uygun koşullarda saklanması, dağıtılması ve müteakiben işlem görmesini mümkün olduğunca garanti altına alacak yeterli düzenlemeler mevcut olmalıdır.
- ix. Kalite Güvencesi sisteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirecek bir "kendi kendine denetleme" ve/veya "kalite teftiş yöntemi" mevcut olmalıdır.

Farmasötik Ürünler İçin İyi İmalat Uygulamaları (GMP)

1.3. İyi imalat uygulaması, farmasötik ürünlerin kalite standartlarına ve amaçlanan kullanım şekline göre ve ruhsatına esas bilgilerin veya ürün spesifikasyonunun gerekli gördüğü şekilde üretilmesini ve kontrol edilmesini güvence altına alır ve Kalite Güvencesinin bir parçasıdır.

İyi imalat uygulaması, hem üretim ve hem de kalite kontol ile ilgilidir. GMP'nin temel gereklilikleri şunlardır;

- i. Tüm üretim prosesleri açıkça belirlenmeli, deneyimlerin ışığı altında sistematik olarak yeniden gözden geçirilmelidir. Bu prosesler ile farmasötik ürünlerin süreli olarak istenen kalitede ve spesifikasyonlarına uygun olarak üretilebildikleri gösterilmelidir.
- ii. Üretim proseslerinin kritik basamakları ve proseslerde yapılan anlamlı değişiklikler valide edilmelidir.
- iii. GMP için gerekli tüm olanaklar aşağıdakiler de dahil olmak üzere sağlanmalıdır:
 - a) Uygun kalifiye ve eğitimli personel;
 - b) Uygun tesisler ve alan;
 - c) Uygun ekipman ve hizmetler;
 - d) Doğru materyal, kaplar ve etiketler;
 - e) Onaylanmış prosedürler ve talimatlar;
 - f) Uygun depolama ve taşıma.
- iv. Talimatlar ve prosedürler, talimat formu şeklinde açık ve bir dille ve özellikle eldeki olanaklara göre uygulanabilir şekilde
- v. Operatörler, prosedürleri doğru bir şekilde yerine getirebilmek için eğitilmelidir.
- vi. Üretim sırasında, tüm işlemlerin prosedürlere ve talimatlara göre gerçekten yapıldığını ve ürünün istenen kalitede ve miktarda olduğunu gösterecek şekilde elle veya diğer kayıt cihazlarıyla kayıt tutulmalıdır. Her belirgin sapma tumüyle kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

- vii. İncelenecek olan seri hakkında, dağıtımı da dahil olmak üzere, tüm geçmişine ait üretim kayıtları anlaşılabilir ve kolay erişilebilir formlar halinde saklanmalıdır.
- viii. Farmasötik ürünlerin dağıtımı (toptan satışı), kalitelerini etkileyecek herhangi bir riski asgariye indirecek şekilde yapılmalıdır.
- ix. Herhangi bir seriyi, satış veya dağıtım sonrası, geri çekme imkanı veren bir sistem mevcut olmalıdır.
- x. Pazarlanmış ürünlere ilişkin şikayetler incelenmeli, kalite hatalarının sebepleri araştırılmalı, hatalı ürünlere ilişkin uygun önlemler alınmalı ve durumun tekrarı önlenmelidir.

Kalite Kontrol

- 1. 4** Kalite Kontrol, GMP'nin bir parçası olup, gerekli ve ilgili testlerin gerçekten yapılmasını; materyalin kullanımdan, ürünlerin ise satış veya dağıtımdan önce, kalitelerinin yeterli olduğuna karar verilmesini sağlayan örnekleme, spesifikasyon, test etme ve organizasyon, dokümantasyon ve serbest bırakma prosedürleri ile ilgilidir. Kalite kontrolün temel gereklilikleri şunlardır:
- i. Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk ve bitmiş ürünlerin örnekleme, incelenmesi, test edilmesi ve GMP amacıyla çevre şartlarının izlenmesi için yeterli tesisler, eğitilmiş personel ve onaylanmış prosedürler mevcut olmalıdır.
 - ii. Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk ve bitmiş ürünlerden örnek alma işlemleri, Kalite Kontrol tarafından onaylanmış personelle ve yöntemlerle yapılmalıdır.
 - iii. Test metodları valide edilmelidir.
 - iv. Gerekli tüm örnekleme, inceleme ve test prosedürlerinin gerçekte yapıldığını gösteren kayıtlar, el ve/veya kayıt cihazlarıyla tutulmalıdır. Herhangi bir sapma tümüyle kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.
 - v. Bitmiş ürünler, ruhsatnamede belirtilen kalitatif ve kantitatif bileşime uygun etken maddeler içermeli, istenilen saflıkta olmalı ve doğru şekilde etiketlenmiş uygun kaplar içinde saklanmalıdır.
 - vi. Hammadde, yarı mamul, bulk ve bitmiş ürünlerin test ve inceleme sonuçlarını içeren kayıtlar spesifikasyonları ile usulüne uygun olarak karşılaştırılmalıdır. Ürün değerlendirmesi; ilgili üretim dokümanlarının gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi ile belirlenmiş prosedürlerden sapmaların değerlendirilmesini kapsar.
 - vii. Hiçbir ürün serisi, yetkili kişi tarafından, ürünün ruhsatına esas bilgilere uygunluğu onaylanmadıkça satış veya dağıtım amacıyla serbest bırakılmamalıdır.
 - viii. Ürünün, gerektiğinde tekrar incelenebilmesi için, başlangıç maddeleri ve ürünlere ait yeterli miktarda referans örnekleri saklanmalıdır. Bitmiş ürün örnekleri, istisnai boyutlarda ambalajlar içerisinde ambalajlanmamış ise, son ambalajları içerisinde saklanmalıdır.

BÖLÜM 2

PERSONEL

PRENSİP

Tatminkar bir kalite güvencesi sisteminin kurulması, sürdürülmesi ve farmasötik ürünlerin doğru biçimde imalatı kişilere bağlıdır. Bu nedenle imalatçı, sorumluluğu olan tüm görevleri yerine getirmek için yeterli sayıda kalifiye elemana sahip olmalıdır. Bireysel sorumluluklar bireyler tarafından açıkça anlaşılmalı ve kaydedilmiş olmalıdır. Personel kendisiyle ilgili GMP prensipleri hakkında bilgi sahibi olmalı ve ihtiyaçlarına yönelik olarak, hijyenik açıklamalar da dahil olmak üzere, başlangıçta ve devamlı olarak eğitim almalıdır.

Genel Hususlar

- 2.1** İmalatçı, gerekli kalifikasyona ve pratik tecrübeye sahip olan yeterli sayıda personele sahip olmalıdır. Herhangi bir bireye yüklenen sorumluluklar, ürünün kalitesini risk altına sokacak ölçüde aşırı olmamalıdır.
- 2.2** İmalatçının bir organizasyon şeması olmak zorundadır. Sorumlu pozisyonlardaki bireylerin iş tariflerinde yazılı sorumlulukları ve sorumluluklarını yerine getirmeleri için uygun yetkileri olmalıdır.

Bu bireylerin görevleri, yeterli kalifikasyon düzeyindeki atanmış vekillerine devredilebilir. GMP uygulamaları ile ilgili personelin sorumluluklarında hiçbir boşluk veya açıklığa kavuşturulmamış bir çakışma olmamalıdır.

Kilit Personel

- 2.3** Kilit personel, üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve eğer bunlardan en az biri ürünün serbest bırakılmasından sorumlu değilse, bu amaçla atanmış yetkili kişi veya kişilerden oluşur. Normalde, kilit pozisyonlarda bulunan kişiler tam gün görev yapmalıdırlar.

Üretim ve Kalite kontrol sorumluları birbirlerinden bağımsız olmalıdır. Büyük kuruluşlarda (Bölüm 2.4, 2.5, 2.6) de belirtilen fonksiyonları dağıtmak gerekebilir.

- 2.4** Üretim Sorumlusu genel olarak aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- i. Gereken kalitenin sağlanabilmesi, için ürünlerin uygun dokümantasyona göre üretilmesini ve depolanmasını güvence altına almak.
- ii. Üretim işlemlerine ilişkin talimatları onaylamak ve bu talimatlara kesinlikle uyulmasına güvence altına almak.
- iii. Üretim kayıtlarını değerlendirmek ve bu kayıtları kalite kontrol müdürlüğüne yollanmadan önce yetkili kişi tarafından incelenmesini ve imzalanmasını güvence altına almak.
- iv. Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının bakımını kontrol etmek.
- v. Uygun validasyonların yapılmasına güvence altına almak.

- vi. Bölüm personelinin gerekli başlangıç ve devamlı eğitiminin yapılmasını ihtiyaçlara göre adapte edilmesini güvence altına almak.

2.5 Genel olarak kalite kontrol sorumlusu aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

- i. Başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk veya bitmiş ürünleri kabul etmek veya reddetmek.
- ii. Seri kayıtlarını değerlendirmek
- iii. Gerekli tüm testlerin yapılmasını güvence altına almak.
- iv. Spesifikasyonları, örnek alma talimatlarını, test metodlarını ve diğer kalite kontrol prosedürlerini onaylamak.
- v. Kontratlı (fason) analiz yapanları onaylamak ve izlemek.
- vi. Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının bakımını kontrol etmek.
- vii. Uygun validasyonların yapılmasına güvence altına almak.
- viii. Bölüm personelinin gerekli başlangıç ve devamlı eğitiminin yapılmasını ihtiyaçlara göre adapte edilmesini güvence altına almak.

Kalite Kontrol bölümünün diğer görevleri 6. Bölüm'de özetlenmiştir.

2.6 Genelde, üretim ve kalite kontrol sorumluluklarının kalite ile ilgili olarak, paylaştıkları veya birlikte gerçekleştirdikleri sorumlulukları bulunmaktadır. Bu, aşağıdaki hususları içerebilir:

- i. Yazılı prosedür ve diğer dokümanların ve bunların ilavelerinin yürürlüğe konması veya yürürlüktekilerin değiştirilmesi.
- ii. İmalat ortamının kontrolü ve izlenmesi
- iii. Üretim yeri hijyeni
- iv. Proses validasyonu.
- v. Eğitim.
- vi. Materyal ve malzeme satıcılarının onaylanması ve izlenmesi.
- vii. Kontratlı üreticilerin onaylanması ve izlenmesi.
- viii. Materyal ve ürünlerin saklama koşullarının belirlenmesi ve izlenmesi
- ix. Kayıtların saklanması.
- x. GMP gerekliliklerine uyumluluğun izlenmesi.
- xi. Ürün kalitesini etkileyebilecek faktörlerin izlenmesi amacıyla denetleme, araştırma ve örnekleme yapılması.

Eğitim

2.7 İmalatçı, görevleri gereği üretim alanlarına ve kalite kontrol laboratuvarlarına (teknik bakım ve

temizlik personeli dahil) girmek durumunda olan tüm teknik personel ile, faaliyetleri ürün kalitesine etki eden diğer personeli eğitmelidir.

- 2.8** GMP ile ilgili temel teorik ve pratik eğitimin yanısıra, işe yeni alınan personele de, verilen göreve uygun eğitim verilmelidir. Ayrıca devamlı eğitim de verilerek eğitimin pratik etkinliği periyodik olarak değerlendirilmelidir. Eğitim programları imalat veya kalite kontrol sorumlusu tarafından onaylanmalıdır. Eğitim kayıtları saklanmalıdır.
- 2.9** Bulaşmanın zararlı olduğu alanlarda (örneğin: temiz alanlar, aktif toksik veya enfeksiyöz veya hassasiyete neden olan maddeler ile çalışılan alanlar) çalışan personele özel bir eğitim verilmelidir.
- 2.10** Ziyaretçiler ve eğitimsiz personel, tercihen üretim ve kalite kontrol alanlarına alınmamalıdır. Eğer bu önlenemez bir durumsa, bu kişilere (özellikle kişisel hijyen ve kendilerine verilen koruyucu kıyafetle ilgili olarak) yeterli bilgi verilmelidir. Bu kişilere yakinen nezaret edilmelidir.
- 2.11** Kalite Güvencesi kavramı ve bunun anlaşılmasını, uygulanmasını ve geliştirilmesini kolaylaştıracak tüm önlemler, eğitim oturumlarında bütünüyle tartışılmalıdır.

Kişisel Hijyen

- 2.12** Detaylı hijyen programları oluşturulmamalı ve fabrika içerisindeki değişik ihtiyaçlara göre adapte edilmelidir. Bu programlar sağlık, hijyen uygulamaları ve personelin giyimini kapsamalıdır. Bu prosedürler anlaşılmalı ve görevleri gereği üretim veya kalite kontrol alanlarına giren her personel tarafından sıkı bir şekilde uyulmalıdır. Hijyen programları yönetimce teşvik edilmeli ve eğitim oturumları sırasında geniş olarak tartışılmalıdır.
- 2.13** Tüm personel işe alındıktan hemen sonra tıbbi muayeneden geçirilmelidir. Ürün kalitesini olumsuz etkileyebilecek sağlık durumlarından imalatçının haberdar edilmesini sağlayan talimatların bulundurulması imalatçının sorumluluğundadır. İlk tıbbi muayeneden sonra, iş ve kişi sağlık için gerek olan zamanlarda muayene yaptırılmalıdır.
- 2.14** Bulaşıcı hastalığı veya vücudun açık kısımlarında açık yarası olan personelin farmasötik ürünlerin imalatı ile uğraşmasına önleyen, uygulanabilir tedbirler alınmalıdır.
- 2.15** İmalat alanlarına giren herkes, yürütülecek işleme uygun koruyucu bir kıyafet giymelidir.
- 2.16** Üretim ve depo alanlarında, yeme-içme, sakız çiğneme ve sigara içme, yiyecek-içecek, sigara benzeri materyal ve kişisel ilaç bulundurulması yasaklanmalıdır. Genel olarak, imalat alanlarında veya ürünün olumsuz şekilde etkilenebileceği diğer alanlarda hijyenik olmayan herhangi bir uygulama yasaklanmalıdır.
- 2.17** Ürün ve ürün ile doğrudan temas eden ekipmanın herhangi bir parçası ile operatörün ellerinin doğrudan teması önlenmelidir.
- 2.18** Personele, el yıkama tesislerini kullanılmaları konusunda talimat verilmelidir.
- 2.19** Steril preparatlar gibi özel ürün gruplarının imalatına ilişkin özel gereklilikler ilave kılavuzlarda yer almaktadır.

BÖLÜM 3

TESİSLER VE EKİPMAN

PRENSİP

Tesisler ve ekipman, yapılacak işlemlere uyacak şekilde yerleştirilmeli, tasarımlanmalı, inşa edilmeli, adapte edilmeli ve bakımı yapılmalıdır. Tesis ve ekipmanın yerleşim planı ve tasarımı, hata riskini en aza indirmeyi, çapraz bulaşmayı, toz, kir birikimini ve genel anlamıyla ürün kalitesini olumsuz etkileyecek faktörleri önlemek amacıyla yapılacak temizlik ve bakım işlemlerinin etkin bir biçimde yapılmasına imkan verecek şekilde olmalıdır.

TESİSLER

Genel Hususlar

- 3.1** Tesisler; imalatın korunmasına ilişkin önlemler ile beraber düşünülüğünde, materyal veya ürüne olabilecek bulaşma riskini en az düzeye indirecek bir çevrede yerleştirilmelidir.
- 3.2** Tesislerde dikkatle bakım yapılmalı, tamir ve bakım işlemlerinin ürün kalitesinde herhangi bir zarar meydana getirmedüğinden emin olunmalıdır. Bunlar detaylı yazılı talimatlara göre temizlenmeli ve uygulanabilir yerlerde dezenfekte edilmelidir.
- 3.3** Aydınlatma, sıcaklık, rutubet ve havalandırma uygun olmalı ve doğrudan veya dolaylı olarak imalat ve saklama sırasında ürünü olumsuz yönde etkilememeli veya ekipmanın doğru bir şekilde işleyişini bozmamalıdır
- 3.4** Tesisler, haşere ve diğer hayvanların içeri girmesini en üst düzeyde engelleyecek şekilde tasarımlanmalı ve donatılmalıdır.
- 3.5** Yetkili olmayan kişilerin tesislere girişini engelleyecek önlemler alınmalıdır. Üretim, depo ve kalite kontrol alanları, bu alanlarda çalışmayan personel tarafından geçiş yolu olarak kullanılmamalıdır.

Üretim Alanı

- 3.6** Çapraz bulaşmaya bağlı olarak ciddi tıbbi zarar oluşma riskini en aza indirmek için, yüksek derecede hassasiyet yaratan (örneğin penisilinler) veya biyolojik preparatlar(örneğin canlı organizmalardan yapılanlar) gibi özel farmasötik ürünlerin üretimine uygun, sadece bunların üretimi için ayrılmış, bağımsız, kendi içinde kapalı tesisler bulunmalıdır. İlaveten, belli ürünler örneğin bazı antibiyotikler, bazı hormonlar, bazı sitotoksikler, bazı yüksek aktiviteli ilaçlar ve farmasötik olmayan ürünler aynı tesis içerisinde üretilmemelidir. İstisnai durumlarda, bu ürünlerin, aynı tesislerde, birbirinin ardısına kampanya çalışma prensibi ile üretilmesi, ancak özel önlemler dikkate alındığı ve gerekli validasyonlar yapıldığı takdirde kabul edilebilir. Farmasötik ürünlerin üretildiği tesislerde pestisitler ve herbisitler gibi teknik zehirlerin üretimine izin verilmemelidir.

- 3.7** Tesislerin yerleşimi, tercihan üretimin yer alacağı birbirine ilişkili alanların, işlem sırasına ve öngörülen temizlik düzeyine uygun bir mantıksal bağlantıyı sağlayacak biçimde olmalıdır.

Değişik farmasötik ürünler veya komponentler arasındaki karışma riskini en az düzeye indirmek, çapraz bulaşmayı engellemek ve herhangi bir imalat veya kontrol basamağını atlama veya yanlış uygulama riskini en aza indirmek amacıyla, ekipman ve materyallerin düzenli ve mantıksal bir sırayla yerleştirilmesine olanak verecek çalışma ve inproses depolama alanları bulunacaktır.

- 3.8** Hammadde, primer ambalaj malzemesi, ara ürün veya bulk ürünlerin doğrudan çevreye açık oldukları yerlerde, iç yüzeyler (duvarlar, yerler ve tavanlar) düzgün, çatlak ve açık birleşme yeri ihtiva etmeyen, ortama partiküler madde vermeyen, etkin ve kolayca

temizlenebilir, gerektiğinde dezenfekte edilebilir olmalıdır.

- 3.9** Boru sistemleri, bağlantıları, havalandırma noktaları ve diğer servis noktaları, temizlenmesi zor olan girinti ve oyuklar içermeyecek şekilde tasarımlanmalı ve yerleştirilmelidir. Bu birimler, mümkün olduğunca bakım sırasında üretim alanının dışından erişilebilir olmalıdır.
- 3.10** Drenaj sistemi uygun boyutlarda olmalı ve su kanalları kapanlı olmalıdır. Açık kanallardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, fakat gerektiğinde bu kanallar temizlik ve dezenfeksiyon yapılabilecek kadar sığ olmalıdır.
- 3.11** Üretilen ürünlere, yürütülen işlemlere ve dış çevre özelliklerine uygun olarak, üretim alanları, hava kontrol birimleri (sıcaklık ve gerektiğinde nem ve filtrasyon dahil) ile etkin bir şekilde havalandırılmalıdır.
- 3.13** Hammaddeler, genel olarak, tartım amacıyla tasarımlanmış ayrı bir bölümde tartılmalıdır.
- 3.14** Toz oluşumu söz konusu olduğunda (örnek alınması, tartım, karıştırma ve proses işlemleri, kuru ürünlerin ambalajlanması gibi) çapraz bulaşmayı önlemek ve temizliği kolaylaştırmak amacıyla özel önlemler alınmalıdır.
- 3.15** Farmasötik ürünlerin ambalajı için ayrılan tesisler karışımları ve çapraz bulaşmayı önleyecek şekilde özel olarak tasarımlanmalı ve yerleştirilmelidir
- 3.16** Özellikle, hat üzeri optik kontrollerin yapıldığı yerler olmak üzere, tüm üretim alanları iyi bir şekilde aydınlatılmalıdır.
- 3.17** Üretim için herhangi bir risk oluşturmamaları şartıyla, inproses kontroller üretim alanları içerisinde gerçekleştirilebilir.

Depo Alanları

- 3.18** Depo alanları, değişik kategorilerden materyal ve ürünü düzenli bir şekilde depolamaya imkan verecek ölçüde yeterli kapasiteye sahip olmalıdır: Başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemeleri, yarı mamul, bulk ürün ve bitmiş ürün, karantinadaki ürünler, serbest bırakma onayı almış veya reddedilmiş iade alınmış veya geri çekilmiş ürünler gibi...
- 3.19** Depo alanları, iyi depolama koşullarını sağlayacak şekilde tasarımlanmalı veya adapte edilmelidir. Özellikle depolar temiz, kuru ve kabul edilebilir sıcaklık limitleri içerisinde tutulmalıdır. Özel depolama koşulları (sıcaklık, rutubet) gerektiğinde, bu koşullar sağlanmalı ve kontrol edilip, izlenmelidir.
- 3.20** Boşaltma ve yükleme platformları materyal ve ürünleri iklim koşullarından korumalıdır. Mal kabul bölümleri, içeri alınacak materyallerin kaplarının, gerektiğinde saklama (depolama) öncesi temizlenebilmesine olanak verecek şekilde tasarımlanmalı ve donatılmalıdır.
- 3.21** Karantina durumu için ayrı depo alanları ayrıldığında, bu alanlar açıkça işaretlenmeli ve yalnızca yetkili personelin girebileceği şekilde giriş kısıtlanmalıdır. Fiziksel karantinanın dışında bir sistem ile çalışıyor ise, aynı derecede güvenlik sağlanmalıdır.
- 3.22** Normalde başlangıç maddelerinden örnek alınması için ayrı bir "örnek alma" bölümü mevcut olmalıdır. Eğer örnek alma işlemi depo içerisinde gerçekleştiriliyorsa, bu işlem bulaşmayı veya çapraz bulaşmayı önleyecek bir şekilde yapılmalıdır.
- 3.23** Reddedilmiş, geri çekilmiş veya iade alınmış materyal veya ürünlerin depolanması için

ayrılmış alanlar bulunmalıdır.

- 3.24** Yüksek derecede aktiviteye sahip materyal veya ürünler güvenli korunan alanlarda saklanmalıdır.
- 3.25** Basılı ambalaj malzemeleri, farmasötik ürün ile uyumlu olması açısından, kritik malzeme olarak kabul edilmeli ve bu materyallerin güvenli ve korunan alanlarda saklanmasına özel dikkat sarfedilmelidir.

Kalite Kontrol Alanları

- 3.26** Normal olarak, kalite kontrol laboratuvarları üretim alanlarından ayrılmalıdır. Bu gereklilik biyolojik maddelerin, mikrobiyolojik maddelerin ve radyoizotopların kontrol edildiği laboratuvarlar için özellikle önemlidir ve bunlar aynı zamanda birbirlerinden de ayrı olmalıdırlar.
- 3.27** Kalite kontrol laboratuvarları yürütülecek işlemlere uygun bir şekilde tasarlanmalıdır. Karışımları ve çapraz bulaşmayı engelleyecek ölçüde yeterli alan ayrılmalıdır. Örneklerin ve kayıtların saklanması için yeterli ve uygun depolama alanı bulunmalıdır.
- 3.28** Hassas cihazları titreşim, elektriksel etkileşim, rutubet gibi etkilerden korumaya yönelik ayrı odaların kullanılması gerekebilir.
- 3.29** Biyolojik ve radyoaktif örnekler gibi özel maddelerin kullanıldığı laboratuvarlarda özel gereklilikler söz konusudur.

Yardımcı Alanlar

- 3.30** Dinlenme odaları ve kantinler diğer alanlardan ayrı olmalıdır.
- 3.31** Kıyafet değiştirme, yıkanma ve tuvalet bölümleri kolaylıkla ulaşılabilir ve kullanıcı sayısına uygun olmalıdır. Tuvaletler üretim ve depolama alanları ile doğrudan bağlantılı olmamalıdır.
- 3.32** Akım atölyeleri üretim alanlarından mümkün olduğunca ayrılmış olmalıdır. Yedek parça ve aletlerin üretim alanlarında muhafaza edilmesi durumunda, bu parça ve aletler, bu amaçla ayrılmış odaveya dolaplar içerisinde saklanmalıdır.
- 3.33** Hayvan barınakları, ayrı giriş ve ayrı havalandırma ile diğer alanlardan iyice ayrılmış (izole edilmiş) olmalıdır.

EKİPMAN

- 3.34** İmalat ekipmanları, kullanım amacına uygun bir şekilde tasarlanmalı, yerleştirmeli ve bakımı yapılmalıdır.
- 3.35** Bakım ve onarım işlemleri ürün kalitesi için herhangi bir tehlike oluşturmamalıdır.
- 3.36** İmalat ekipmanı kolaylıkla ve tamamen temizlenebilecek şekilde tasarlanmalıdır. Ekipman, ayrıntılı olarak yazılmış prosedürlere göre temizlenmeli ve yalnızca temiz ve kuru koşullarda saklanmalıdır.
- 3.37** Yıkama ve temizlik ekipmanı bir bulaşma kaynağı olmayacak şekilde seçilmeli ve kullanılmalıdır.
- 3.38** Ekipmanlar hata ve bulaşma riskini önleyecek şekilde yerleştirilmelidir.

- 3.39** Üretim ekipmanı ürünler için herhangi bir tehlike yaratmamalıdır. Ürün ile temas eden makina parçaları ürün kalitesini etkileyecek dolayısıyla ürüne zarar verecek ölçüde etkileşime giren, ortama yabancı madde veren veya madde absorplayan özellikte olmamalıdır.
- 3.40** Üretim ve kontrol işlemlerinde, uygun aralıkta ölçüm yapan ve uygun hassasiyette terazi ve ölçüm ekipmanı mevcut olmalıdır.
- 3.41** Ölçüm, tartım, kayıt ve kontrol ekipmanları, uygun metodlara göre belirli aralıklarla kalibre ve kontrol edilmelidir. Bu tip testleri kayıtları saklanmalıdır.
- 3.42** Sabit boru sistemleri, içindekini açıkça belirten şekilde işaretlenmeli ve uygun olan yerlerde akış istikametini göstermelidir.
- 3.43** Distile, deiyonize ve uygun hallerde diğer su tesisatı, mikrobiyolojik bulaşma limitleri ve alınacak önlemler hakkında detaylı bilgi veren yazılı prosedürlere göre sanitize edilmelidir.
- 3.44** Bozuk ekipman, eğer mümkünse, üretim veya kalite kontrol alanlarından uzaklaştırılmalı veya en azından cihazın bozuk olduğuna dair açık bir uyarı etiketi ile etiketlenmelidir.

BÖLÜM 4

DOKÜMANTASYON

PRENSİP

İyi dokümantasyon Kalite Güvencesi sisteminin temel parçasıdır. Açık bir dille hazırlanmış dokümantasyon, sözlü iletişimden doğacak hataları önler ve serilerin tekrar gözden geçirilmesine olanak verir. Spesifikasyonlar, üretim formülleri, açıklamalar, prosedürler ve kayıtlar hatasız olmalı ve yazılı halde bulunmalıdır. Dokümanların okunaklı olması çok önemlidir.

Genel Hususlar

- 4.1** Spesifikasyonlar; imalat sırasında kullanılan veya elde edilen ürünlerin veya materyallerin uymak zorunda oldukları gereklilikleri ayrıntılı olarak tanımlar. Kalite değerlendirmesinin temelini oluştururlar.

İmalat Formülleri, Proses ve Ambalajlama Talimatları; kullanılan tüm başlangıç maddelerini gösterir ve tüm proses ve ambalajlama işlemlerini belirler.

Prosedürler; temizlik, giyinme, çevre kontrolü, örnekleme, test etme ve ekipman işlemleri gibi belirli işlemlerin yürütülmesi için talimatları verir.

Kayıtlar; bir ürün serisinin, dağıtımı da dahil olmak üzere, son ürünün kalitesini etkileyebilecek tüm diğer ilgili koşullar ve ürünün imalat geçmişi hakkında ilgi verir.

- 4.2** Dokümanlar dikkatle tasarlanmalı, hazırlanmalı, gözden geçirilmeli ve dağıtılmalıdır. Dokümanlar ilgili imalat yetkisi ve ruhsat dosyalarına uygunluk göstermelidir.
- 4.3** Dokümanlar uygun ve yetkili kişilerce onaylanmalı, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

4.4 Dokümanların içeriği, başlığı ve yapısı anlaşılır olmalı ve amacı açıkça belirtilmelidir.

Doküman düzeni tek tip olmalı ve kontrolü kolay olmalıdır. Çoğaltılan dokümanlar açık ve okunaklı olmalıdır. Çalışma dokümanlarının, ana dokümandan çoğaltılarak kullanılması sırasında, çoğaltma işleminden kaynaklanan hataların oluşmasına izin verilmemelidir.

4.5 Dokümanlar düzenli olarak gözden geçirilerek güncelleştirilmelidir. Bir dokümanda değişiklik yapılmış işe, geçersiz eski dokümanların istemede kullanımını önleyecek sistemler işletilmelidir.

4.6 Dokümanlar elle yazılmış olmamalıdır; ancak dokümanlara veri girişi gerektiğinde, veriler, açık, okunabilir ve silinemez bir el yazısı ile yazılabilir. Verilerin işlenmesi için yeterli boşluk bırakılmalıdır.

4.7 Doküman üzerinde yapılacak herhangi bir değişiklik imzalanmalı ve değişiklik tarihi atılmalıdır. Değişiklik eski bilginin de okunabileceği şekilde yapılmalıdır. Uygun olduğu zaman, değişikliğin nedeni de kaydedilmelidir.

4.8 Kayıtlar, her işlemin yapıldığı anda yapılmalı ve tamamlanmalı ve farmasötik ürünlerin imalatını ilgilendiren belli başlı aktivitelerin izlenebileceği şekilde olmalıdır. Bu kayıtlar bitmiş ürünün son Kullanma tarihinden en az 1 yıl sonrasına kadar saklanmalıdır.

4.9 Veriler, bir elektronik veri işlem sistemi ile veya bir başka güvenilir yolla kaydedilebilir. Fakat kullanılan sistemle ilgili ayrıntılı prosedürler mevcut olmalı ve kayıtların doğruluğu kontrol edilmelidir.

Eğer dokümantasyon elektronik bilgi işlem metodları ile yürütülüyorsa, bilgisayara veri girişi veya veri değişimi yalnızca yetkili kişilerce yapılmalıdır ve bilgisayar sisteminde yapılan değişiklik ve iptalleri kayıt eden bir sistem mevcut olmalıdır. Bilgisayara giriş bir şifre veya başka bir yolla kısıtlanmalı ve kritik verilerin giriş sonuçları bağımsız olarak kontrol edilmelidir. Elektronik olarak saklanan seri kayıtları manyetik bant, mikrofilm, kağıt veya diğer yollar ile yedeklenmelidir (Backup). Verilere saklandıkları sürece kolayca erişilebilmek, özellikle önemlidir.

Gerekli Dokümanlar

4.10 Spesifikasyonlar Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemeleri, bitmiş ürünler ve uygun hallerde ara ürünler ve bulk ürünler için uygun şekilde yetkili kişilerce onaylanmış ve tarih atılmış spesifikasyonlar mevcut olmalıdır.

Başlangıç Maddeleri ve Ambalaj Malzemelerinin Spesifikasyonları

4.11 Uygulanabilir olması halinde başlangıç maddeleri, primer ve basılı ambalaj malzemelerine ait olan spesifikasyonlar şunları içermelidir;

a) Aşağıdaki hususları kapsayacak şekilde materyalin tanımı:

- Kabul edilmiş ismi ve dahili referans kodu.
- Referansı (eğer mevcutsa bir farmakope monografına)
- Onaylanmış satıcıları ve eğer mümkünse ürünlerin orijinal üreticisi.
- Basılı materyallerden örnekler.

b) Örneklemeye ve test etmeye ilişkin talimatlar veya prosedürlere ait referanslar

- c) Kabul limitleriyle beraber kalitatif ve kantitatif gereklilikler
- d) Saklama koşulları ve özel önlemler
- e) Bir dahaki kontrole kadar saklanabileceği azami süre.

Ara Ürün ve Bulk Ürünlerin Spesifikasyonları

4.12 Bir başka yerden satın alınmış veya gönderilmiş ise veya yarı mamule ilişkin olarak elde edilen veriler bitmiş ürünün değerlendirilmesinde kullanılıyorsa, yarı mamul veya bulk ürün spesifikasyonları mevcut olmalıdır. Bu spesifikasyonlar, uygun olduğu kadarıyla, başlangıç maddesi ve bitmiş ürün spesifikasyonlarına benzerlik göstermelidir.

Bitmiş Ürün Spesifikasyonlar

4.13 Bitmiş ürün spesifikasyonları şu hususları içermelidir:

1. Ürünün kabul edilmiş ismi ve mümkün olan durumlarda referans kodu.
2. Ürün formülü veya ilgili referansı.
3. Farmasötik şekil ve ambalaj ayrıntılarının tanımı.
4. Örnekleme ve test etmeye ilişkin talimatlar veya prosedürlere referanslar.
5. Kabul limitleriyle beraber, kalitatif ve kantitatif gereklilikler.
6. Saklama koşulları ve uygulanabilir durumlarda özel önlemler
7. Raf ömrü

İmalat Formülü ve Proses Talimatları

Üretilecek her ürün ve seri büyüklüğü için yetkili kişilerce onaylanmış imalat formülü ve proses talimatları bulunmalıdır. Bunlar çoğu zaman tek bir dokümanda birleştirilmiştir.

4.14 İmalat formülü şu hususları içermelidir:

- a) Ürün ismi ve spesifikasyonları ile ilişkili ürün referans kod numarası.
- b) Ürünün farmasötik şeklinin, dozunun ve seri büyüklüğünün tanımı.
- c) Kullanılacak tüm başlangıç maddelerinin listesi, her birinin miktarlarını ve kabul edilmiş isimleriyle birlikte ve madde için tahsis edilmiş referans numarasını da gösterir şekilde bulunmalıdır; proses sırasında yok olabilecek herhangi bir maddenin de listede belirtilmesi gerekir.
- d) Kabul limitleriyle birlikte, beklenen son verim ve uygulanabilir hallerde mevcutsa ilgili ara ürünlerin verimleri belirtilmelidir.

4.15 Proses talimatları şu hususları içermelidir:

- a) Proses yeri ve kullanılacak ana ekipmana ilişkin açıklama
- b) Kritik ekipmanın . hazırlanmasına (temizleme, montaj, kalibrasyon, sterilizasyon v.b) ilişkin metod ve metodlara referanslar.
- c) İşlem basamaklarına ait ayrıntılı talimatlar (materyaller üzerinde yapılan kontroller, ön işlemler, materyallerin karıştırma sırası, karıştırma zamanı, sıcaklık v.b).
- d) Limitleriyle beraber inproses kontrollara ait talimatlar.
- e) Gerektiği takdirde, ürünün bulk halinde depolama koşulları (kaplar, etiketleme ve uygulanabildiği hallerde özel saklama koşulları).
- f) Dikkat edilmesi gereken özel önlemler.

Ambalaj Talimatları

4.16 Her bir ürünün ambalaj büyüklüğü ve tipine ilişkin, yetkili kişilerce onaylanmış ambalajlama talimatları mevcut olmalıdır. Bu açıklamalar normalde, aşağıdaki hususları veya bu hususlara ilişkin referansları içermelidir:

- a) Ürün ismi.
- b) Farmasötik şekli ve uygulanabilir hallerde dozu.
- c) Son kap içindeki ürünün adedi, ağırlık veya hacim birimi olarak belirtilen ambalaj büyüklüğü
- d) Standart seri büyüklüğüne göre gerekli olan tüm ambalaj malzemelerinin, miktarları, büyüklükleri, tipleri ve her bir ambalajlama malzemesinin spesifikasyonu veya referans kodu ile beraber tam listesi.
- e) Uygun olduğu takdirde, ilgili basılı ambalaj malzemelerine ait örnek veya kopyası ve seri numarası ve son kullanma tarihinin nereye basılacağını gösteren örnekler.
- f) İşlem başlamadan önce ambalaj hattının kullanıma serbest bırakılması için alanın ve ekipmanların dikkatli teftişini de içeren özel önlemler.
- g) Her türlü, özellik gösteren alt işlemleri ve kullanılan ekipmanı da kapsayan ambalajlama işlemlerinin tarifi.
- h) Kabul limitleri ve örneklemeyle ilişkin talimatları da kapsayan inproses kontrollerin detayları.

Seri (Batch) Proses Kayıtları

4.17 Üretilen her bir seri için "seri proses kayıtları" tutulmalıdır. Bu kayıtlar, onaylanmış bulunan üretim formülü ve proses talimatlarının ilgili bölümlerine dayandırılmalıdır. Bu tür kayıtların tutulma metodu herhangi bir yazım hatasının meydana gelmesini önleyecek şekilde hazırlanmalıdır. Kayıtlar üretilmekte olan seri numarasını taşımalıdır.

Herhangi bir proses başlamadan önce, cihaz ve işlem yerinin bir önceki üründen temizlendiğine, planlanan işlem için gerekli olmayan doküman veya materyallerden arındırıldığına ve ekipmanın temiz ve kullanıma uygun olduğuna dair kontrol kayıtları mevcut olmalıdır.

Proses sırasında, aşağıda yer alan bilgiler, her bir basamak gerçekleştirilirken kaydedilmeli ve işlemin bitimini takiben kayıtlar, imalat işleminden sorumlu kişi ile mutabakata varılarak imzalanmalı ve tarih atılmalıdır:

- a) Ürünün ismi,
- b) Ara basamaklara başlama tarihi ve zamanı ile üretiminin bitiş tarihi ve zamanı,
- c) Üretimin her bir safhasından sorumlu kişinin ismi, Üretimin değişik basamaklarında, operatörlerin ve uygun olduğu takdirde işlemleri kontrol eden kişinin parafı (örneğin tartım sırasında),
- d) Tartılan gerçek ağırlıkları ile beraber, her bir başlangıç maddesinin seri numarası ve/veya analitik kontrol numarası (geri kazanılmış veya yeniden proses edilerek ilave edilmiş maddelerin seri numaraları ve miktarları da buna dahildir),
- e) Her türlü ilgili işlem basamağı veya olay ve kullanılan ana ekipman,
- f) İnproses kontrol kayıtları, bu işlemleri yapan kişilerin sonuçları ve bulunan parafları ve bulunan sonuçları,
- g) İmalatın değişik ve uygun kademelerinde elde edilen ürün verimi,
- h) İmalat formülü ve proses talimatlarından herhangi bir sapma durumunda, bu durumu yürürlüğe koyanın imzası ve karşılaşılan özel problemlerin detaylarını içeren notlar.

Seri Ambalajlama Kayıtları

4.18 İşlem gören her seri veya seri parçası için bir seri ambalaj kaydı tutulmalıdır. Bu kayıt ambalajlama talimatlarının ilgili bölümlerine dayalı olmalı ve bu tür kayıtların tutulmasına ilişkin metotlar, yazım hatalarına neden olmayacak şekilde tasarlanmalıdır. Kayıtlar, ambalajlanacak bulk ürünün seri numarasını, miktarını, elde edilmesi planlanan bitmiş ürünün seri numarasını ve planlanan miktarını ihtiva etmelidir. Ambalajlama işlemine başlamadan önce, cihaz ve işlem yerinin, bir önceki ürünlerden temizlendiğine, planlanan ambalaj işlemi için gerekli olmayan doküman ve materyallerden arındırıldığına ve ekipmanın temiz ve kullanıma uygun olduğuna dair kontrol kayıtları mevcut olmalıdır.

Proses sırasında aşağıda yer alan bilgiler, her bir basamak gerçekleştirilirken kaydedilmeli ve işlemleri takiben kayıtlar, ambalajlama işleminden sorumlu kişi ile mutabakata varılarak, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

- a) Ürün adı.
- b) Ambalajlama işlemlerinin tarihleri ve zamanları.
- c) Ambalajlama işlemini yürüten sorumlunun ismi.
- d) Değişik basamaklarda çalışan operatörlerin parafları.
- e) İnproses kontrollerin sonuçları da dahil olmak üzere, ambalajlama talimatlarına uyulup uyulmadığının kontrolüne ilişkin kayıtlar.

- f) Kullanılan ekipman ve ambalajlama hattının referansları da dahil olmak üzere, ambalajlama işlemlerinin detayları.
- g) Mümkün olan her durumda seri numarası, son kullanma tarihi ve ilave tüm baskıları da kapsamakta olan basılı ambalaj malzemesi örnekleri.
- h) İmalat formülü ve proses talimatından herhangi bir sapma söz konusu ise, yetkili imzalarla izin verilmesi koşuluyla, herhangi bir özel problem veya beklenmedik olayların notları (detayları ile birlikte).
- i) Uygun bir mütabaka işlemi yapılabilmesi için ambalaj bölümüne verilen, kullanılan, imha edilen ve depoya iadesi yapılan tüm basılı ambalaj malzemelerinin miktarları ve referans numaraları veya tanımları ile elde edilen ürün miktarları.

Yöntemler ve Kayıtlar

Teslim Alma

4.19 Teslimatı yapılan her başlangıç maddesi, primer ve basılı ambalaj malzemesinin kabulüne ilişkin yazılı prosedürler ve kayıtlar bulunmalıdır.

4.20 Kabul kayıtları şu hususları içermelidir:

- a. Teslim fişi ve kapların üzerinde materyalin adı yazılı olmalıdır.
- b. Eğer "a" şıkkından farklıysa materyalin fabrika içi adı ve/veya kodu.
- c. Kabul tarihi.
- d. Satıcı ve eğer mümkünse üreticinin adı.
- e. Üreticinin seri veya referans numarası.
- f. Toplam miktar ve teslim alınan kapların sayısı.
- g. Kabulden sonra verilen seri numarası.
- h. İlgili yorumlar (kaplama durumu gibi).

4.21 Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemeleri ve diğer materyallerin fabrika içerisinde etiketlenmesi, karantinası ve depolanmasına ilişkin uygun yazılı yöntemler mevcut olmalıdır.

Örnekleme

4.22 Örnekleme yetkisi verilmiş olan kişiler, kullanılan ekipman ve metodlar, örnek miktarları ve materyalin bulaşmasını ve kalitesinin bozulmasını önlemeye yönelik tedbirlerin yer aldığı yazılı örnekleme talimatları mevcut olmalıdır (Bakınız Bölüm 6, Madde 13).

Test Etme

4.23 İmalatın değişik safhalarında materyaller ve ürünlerin üzerinde yapılan testlerin metodlarının ve kullanılan ekipmanlar ile ilgili bilginin yer aldığı yazılı talimatlar mevcut olmalıdır. Yapılan

testler kayıt edilmelidir (Bakınız Bölüm 6, Madde 17).

Diğer Hususlar

4.24 Maddelerin, materyallerin ve ürünlerin kabul veya red edilmelerine ve özellikle bitmiş ürünlerin bu amaçla yetkili kılınmış bir kişi tarafından serbest bırakılmalarına ilişkin yazılı talimatlar mevcut olmalıdır.

4.25 Gerektiği taktirde, herhangi bir serinin geri çekilmesini kolaylaştırmak amacıyla, her bir ürünün dağıtımına ilişkin kayıtlar saklanmalıdır (Bakınız Bölüm 8).

4.25 Uygulanabilir durumlarda, aşağıda sıralanan hususlarda yazılı prosedürler ve bunlar uyarınca yapılan işlemler veya ulaşılmış sonuçları gösteren kayıtlar mevcut olmalıdır.

- Validasyon
- Ekipmanların montajı ve kalibrasyonu
- Bakım, temizlik ve sanitize etme
- Eğitim de dahil olmak üzere personel konuları, giyim ve hijyen
- Çevre izleme
- Haşere kontrolü
- Şikayetler
- Geri çekme
- İade

4.27 İmalat ve test cihazlarının ana parçaları için anlaşılır çalıştırma talimatları mevcut olmalıdır.

4.28 Kritik veya ana ekipmanlar için validasyon, kalibrasyon, bakım, temizlik ve onarım işlemlerinin yapıldığı tarihleri ve bu işlemleri gerçekleştiren personelin adlarını içeren kütük defterleri bulunmalıdır

4.29 Kütük defterlerinde ayrıca, tarih sırasıyla ana veya kritik ekipmanın kullanıma nedeni ve ürünlerin işlem gördüğü alanlar hakkında da bilgi bulunmalıdır.

BÖLÜM 5

ÜRETİM

PRENSİP

Üretim işlemleri açıkça belirlenmiş prosedürleri izlemelidir. Gereken kalitede ürün elde edebilmek ve ilgili imalat ve ruhsatlandırma bilgilerine göre ürün üretebilmek için, bu işlemlerin GMP prensiplerine uygunluk göstermesi zorunludur.

Genel Hususlar

- 5.1** Üretim, ehliyetli personel tarafından gerçekleştirilmeli ve nezaret edilmelidir.
- 5.2** Teslim alma, karantina, örnekleme, depolama, etiketleme, tartım/hazırlama, işleme, ambalajlama ve piyasaya dağıtım gibi tüm materyal ve ürün işlemleri, yazılı prosedürler ve talimatlara göre yapılmalı ve gerekli olduğu takdirde kaydedilmelidir.
- 5.3** Fabrikaya giren tüm materyaller, gönderilen malın siparişe uygun olup olmadığı yönünden kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda kaplar temizlenmelidir ve bildirilen verilen içeren bir etiket ile etiketlenmelidir.
- 5.4** Hasar görmüş kaplar ve materyalin kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek diğer problemler araştırılmalı, kaydedilmeli ve kalite kontrol bölümüne bildirilmelidir.
- 5.5** Gelen materyaller ve bitmiş ürünler, teslim almayı ve prosesi takiben, kullanım veya dağıtım için serbest bırakılana kadar fiziksel veya idari olarak karantinaya alınmalıdır.
- 5.6** Dışarıdan satın alınan ara ürün ve bulk ürünler de, teslim almada başlangıçmaddeleri gibi aynı şekilde işlem görmelidir.
- 5.7** Tüm materyaller ve ürünler, üretici tarafından belirlenmiş uygun koşullarda ve serilerin ayırımına ve stok dönüşümüne imkan verecek ve muntazam şekilde depolanmalıdır.
- 5.8** Kabul edilebilir limitlerin dışında hiç bir uyumsuzluk olmadığından emin olunması için gerektiğinde, verimlerin kontrolü ve miktarların mutabakatı işlemleri yürütülmelidir.
- 5.9** Karışma ve çapraz bulaşma riskinin hiç olmadığı haller dışında, değişik ürünlerin operasyonları aynı odada, aynı zamanda veya birbirini takip eden zamanda yürütülmemelidir.
- 5.10** Prosesin her sahasında, ürünler ve materyaller mikrobiyal ve diğer türden bulaşmalardan korunmalıdır.
- 5.11** Katı materyal ve ürünlerle çalışırken toz oluşumunu veya yayılmasını önleyecek özel önlemler alınmalıdır. Bu durum, özellikle yüksek aktiviteye sahip veya hassasiyet yaratan maddelerin kullanılmasında geçerlidir.
- 5.12** Tüm proses süresince bütün materyaller, bulk kapları, belli başlı ekipmanlar ve uygun hallerde kullanılan odalar, işlem gören ürün veya materyalin adını, dozaj şeklini ve seri numarasını içeren etiketler ile etiketlenmelidir. Mümkün olduğu takdirde bu etiketleme üretim basamağını da göstermelidir.
- 5.13** Kaplara, ekip mana ve tesislere tatbik edilen etiketler, anlaşılır, anlamlı ve firmanın kabul ettiği şekilde olmalıdır. Buna ek olarak, içinde bulunulan durumu (karantina, kabul, red, temiz) gösteren kelimelerin yanısıra renklerle de belirtmek çoğu zaman yararlıdır.
- 5.14** Ürünlerin bir alandan bir başka alana sevk edilmesi için kullanılan boru hatları ve ekipmanın diğer parçalarının bağlantısının doğru şekilde yapıldığı kontrol edilmelidir.
- 5.15** Talimat ve prosedürlerden sapma mümkün olduğunca önlenmelidir. Eğer bir sapma meydana gelirse, bu durum ehliyetli bir kişi tarafından ve uygun olduğu hallerde kalite kontrol departmanının da iştiraki ile yazılı olarak onaylanmalıdır.
- 5.16** Üretim tesislerine giriş, yetkili kişiler ile sınırlandırılmalıdır.

5.17 Farmasötik olmayan ürünlerin, farmasötik ürünlerin üretimi için ayrılan alanlarda ve ekipmanlarla üretilmesi önlenmelidir.

Üretim Sırasında Çapraz Bulaşmanın Önlenmesi

5.18 Başlangıç maddesi veya ürünün bir başka madde veya ürün ile bulaşması önlenmelidir.

Kaza sonucu bu çapraz bulaşma riski, kontrol edilmeyen tozlardan, gazlardan, buharlardan, spreylerden veya prosesteki maddeler veya ürünlerdeki organizmalardan, cihazlar üzerindeki artıklardan ve çalışanların giysilerinden ileri gelir. Bu riskin önemi, bulaşıcının tipine ve bulaşmış olan ürüne göre değişir. En tehlikeli bulaşıcılar arasında yüksek derecede hassasiyet yaratan maddeler, canlı organizma içeren biyolojik preparatlar, bazı hormonlar, sitotoksikler ve yüksek aktiviteye sahip maddeler yer almaktadır. Enjeksiyon yoluyla verilen ilaçlar, yüksek dozlarda ve/veya uzun sürelerle uygulanan ilaçlar, bulaşmanın en önemli olduğu ürünlerdir.

5.19 Çapraz bulaşma, uygun teknik ve organizasyon tedbirleri ile önlenmelidir.

Örneğin :

- a. Ayrılmış alanlarda üretim (penisilinler, canlı aşılar, canlı bakteri preparatları ve bazı diğer biyolojik ürünler için gereklidir) veya peşinden uygun temizlemenin izlendiği kampanya (zaman ayırımı ile) üretim.
- b. Uygun hava kilidi ve havanın dışa atılması sağlanarak.
- c. İşlem görmemiş veya yeterli işlem görmemiş havanın tekrar dolaşımı (resirküle edilmesi) veya tekrar girmesinin sebep olduğu bulaşma riskini en aza indirerek.
- d. Koruyucu giysileri, özel çapraz bulaşma riski olan ürünlerin işlem gördüğü alanların içinde bulundurarak.
- e. Ekipmanın yetersiz temizliği yaygın bir çapraz bulaşma kaynağı olduğundan, etkinliği bilinen temizlik ve bulaşmayı yok etme (dekontaminasyon) usülleri kullanılarak.
- f. Üretimde "kapalı sistemler" kullanılarak.
- g. Kalıntı (bakiye bulaşma) testi yapılarak ve ekipmanlarda temizlik durumunu belirten etiket kullanılarak.

5.20 Çapraz bulaşmayı engellemek amacıyla, alınan önlemler ve bunların etkinliği hazırlanmış prosedürlere göre periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Validasyon

5.21 Validasyon çalışmaları GMP'yi desteklemeli ve belirlenmiş göre yürütülmelidir.

Sonuçlar ve varılan kararlar

5.22 Yeni bir imalat formülü veya işlem metodu adapte edildiği zaman, bunun rutin prosesler için uygunluğunun gösterilmesi için gerekli adımlar atılmalıdır. Tanımlanmış proses, belirlenmiş materyaller ve ekipman kullanılarak gereken kalitede ürünün sürekli olarak üretilebileceği gösterilmelidir.

5.23 Ekipman ve materyallerin değiştirilmesi de dahil olmak üzere, ürünün kalitesini ve/veya imalatın tekrarlanabilirliğini etkileyebilecek belirgin üretim proses değişiklikleri valide edilmelidir.

5.24 Prosesler ve yöntemler, hedeflenen sonuçlara ulaşmada yeterli kaldıklarından emin olunması için periyodik kritik revalidasyona tabi olmalıdır.

Başlangıç Maddeleri

5:25 Başlangıç maddelerinin satın alınması, satıcılar hakkında özel ve geniş bilgi personel gerektiren önemli bir işlemdir.

5.26 Başlangıç maddeleri, yalnızca ilgili spesifikasyonda adı geçen onaylanmış satıcılardan ve mümkün olan yerde doğrudan üreticisinden satın alınmalıdır. İmalatçı tarafından hazırlanan başlangıç maddeleri spesifikasyonlarının satıcılarla tartışılması tavsiye edilir. İmalatçı ile satıcının, konu olan başlangıç maddesinin üretiminin tüm yönleri ve analizleri (taşınma, etiketleme, ambalajlama, şikayetler ve reddetme prosedürleri de dahil) hakkında da tartışmaları yararlı olur.

5.27 Her teslimatta, kapların ambalaj bütünlüğü ve ambalajın kapanma durumu (mühürü) ile, teslimat fişiyile satıcının etiketi arasındaki uyum kontrol edilmelidir.

5.28 Eğer bir teslimat, birden çok seriden oluşuyorsa, her seri için ayrı örnek alınmalı, ayrı ayrı test edilmeli ve ayrı ayrı serbest bırakma onayı verilmelidir.

5.29 Depolardaki başlangıç maddeleri uygun bir şekilde etiketlenmeli (Bölüm 5 Madde13), etiketler en az aşağıdaki bilgileri taşımalıdır:

- Ürünün kabul edilen ismi ve uygulanabilir hallerde ürün dahili referans kodu.
- Teslim almada verilen bir seri numarası.
- Uygulanabilir hallerde ürünün durumu (Örneğin;. karantina, analiz, serbest bırakıldı, red).
- Uygulanabilir hallerde, son kullanma veya yeniden test edilmesi gereken tarih.

Tamamen bilgisayar ile donanmış bir depolama sistemi kullanıldığında, yukarıda sayılan bilgilerin hepsinin, etiket üzerinde okunur şekilde yer alması gerekmeyebilir.

5.30 Başlangıç maddelerine ait her kabın içeriğinin tanımlanmasını emniyet altına alacak uygun prosedürler ve önlemler bulunmalıdır. Serisinden örnek alınan bulk kaplar belirlenmelidir (Bakınız Bölüm 6)

5.31 Yalnızca kalite kontrol bölümü tarafından onaylanan ve raf ömrünü doldurmamış başlangıç maddeleri kullanılmalıdır.

5.32 Başlangıç maddelerinin yalnızca bu amaçla yetkilendirilmiş kişilerce yazılı prosedürlere göre dağıtılması sağlanarak, doğru maddelerin, hassas olarak tartılarak veya ölçülerek, temiz ve doğru olarak etiketlenmiş kaplara alınması sağlanmalıdır.

5.33 Tartım yapılan her materyalin ağırlığı veya hacmi, bağımsız olarak kontrol edilmeli ve kontrol değeri kaydedilmelidir.

5.34 Her seri için verilen materyaller bir arada tutulmalı ve aynı şekilde, belirgin olarak böylece etiketlenmelidir.

Proses İşlemleri: Ara Ürün ve Bulk Ürünler

- 5.35** Herhangi bir proses başlamadan önce, çalışma alanının ve ekipmanlarının temiz ve halihazırdaki işlem için gerekli olmayan herhangi bir başlangıç maddesi, ürün,ürün artığı veya yürürlükteki işlemde gerekli olmayan dokümanlardan arındırılmış olduğundan emin olunmasına sağlayacak önlemler alınmalıdır.
- 5.36** Ara ürünler ve bulk ürünler uygun koşullar altında saklanmalıdır.
- 5.37** Kritik prosesler valide edilmelidir (bu bölümdeki 'VALİDASYON" kısmına bakınız).
- 5.38** Gerekli inproses kontroller ve çevre kontrolleri yapılmalı ve sonuçları kaydedilmelidir.
- 5.39** Beklenen yerimden her belirgin sapma kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

Ambalaj Malzemeleri

- 5.40** Primer ambalaj ve basılı ambalaj malzemelerinin satın alınması, işlem görmesi ve kontrolünde, başlangıç maddelerine gösterilen dikkat gösterilmelidir.
- 5.41** Basılı malzemelere özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu tür malzemeler, yetkili olmayan kişilerce girilemeyen yerlerde ve uygun güvenlik koşulları altında saklanmalıdır. Kesilmiş etiketler ve diğer dağınık basılı malzeme, karışımları önlemek amacıyla ayrı ve kapalı kaplarda saklanmalı ve taşınmalıdır. Ambalaj malzemesi, kullanım için onaylanmış ve yazılı prosedürlere uygun olarak, yalnızca yetkili kişiler tarafından verilmelidir.
- 5.42** Her primer veya basılı ambalaj malzemesi serisine bir özel referans numarası veya tanımlama işareti verilmelidir.
- 5.43** Günü geçmiş veya artık kullanılmayan primer veya basılı ambalaj malzemesi imha edilmeli ve imha işlemi kaydedilmelidir.

Ambalajlama İşlemleri

- 5.44** Ambalajlama işlemleri için bir program hazırlarken, çapraz bulaşma, karışma veya yerine kullanma risklerini en aza indirmeye özel bir dikkat gösterilmelidir. Eğer arada fiziksel bir ayırım yoksa, farklı ürünler birbirlerine yakın alanlarda ambalajlanmamalıdır.
- 5.45** Ambalajlama işlemleri başlamadan önce, ambalajlama hattının, bakım cihazlarının ve diğer ekipmanın temiz ve daha önce kullanılan ürün, materyal ve dokümanlardan arındırılmış olduğunu (eğer bu ürün, materyal ve dokümanlar müteakiben kullanılmayacaksa) kesin olarak belirleyecek yöntemler takip edilmelidir. Hattın arındırılması uygun bir kontrol listesine göre yapılmalıdır.
- 5.46** İşlem gören ürünün ismi ve seri numarası her bir ambalajlama istasyonunda veya hattında gösterilmelidir.
- 5.47** Kullanılacak tüm ürünler ve ambalaj malzemeleri, ambalajlama bölümüne teslim edilirken, miktarına, tanımlanmasına ve ambalajlama talimatlarına uygunluğu kontrol edilmelidir.
- 5.48** Dolum öncesinde, dolum yapılacak kaplar temiz olmalıdır. Cam parçaları ve metal partikülleri gibi bulaştırıcıların varlığının önlenmesine ve ortamdan uzaklaştırılmasına dikkat gösterilmelidir.

- 5.49** Normalde, dolum ve kapatmanın (sıvamanın) hemen arkasından mümkün olduğunca çabuk etiketleme yapılmalıdır. Eğer böyle bir durum söz konusu değilse, bu takdirde, karışıklıkları ve yanlış etiketlemenin meydana gelmemesini emniyete alan uygun prosedürler uygulanmalıdır.
- 5.50** Ambalajlama işlemi sırasında veya ambalajlamadan ayrı olarak yapılan kontrol no ve son kullanma tarihi gibi bilgilerin basım işlemlerinin doğru bir şekilde yapılıp, yapılmadığı kontrol edilmeli ve kaydedilmelidir. Elle yapılan baskılara özellikle dikkat edilmeli ve muntazam aralıklarla tekrar kontrol edilmelidir.
- 5.51** Hazır kesilmiş etiket kullanırken ve basım işlemini ambalajlama hattının dışında yaparken özel dikkat sarf edilmelidir. Rulo ile beslenen etiketler, karışmaların engellenmesine yardımcı olduğundan, hazır kesilmiş etiketlere tercih edilir.
- 5.52** Elektronik kod okuyucular, etiket sayıcılar ve benzeri cihazların doğru çalıştığından emin olunması için kontroller yapılmalıdır.
- 5.53** Baskı veya kabartma ile ambalaj malzemeleri üzerine basılan bilgiler, bazı, silinme veya solmaya karşı dayanıklı olmalıdır.
- 5.54** Ambalajlama sırasında, üründe yapılacak hat-üzeri kontroller en az şu hususları içermelidir :
- Ambalajın genel görünüşü.
 - Ambalajın bütünlüğü (eksik komponent bulunmadığı).
 - Doğru ürünün ve ambalaj malzemelerinin kullanılıp kullanılmadığı
 - Ambalaj üzerine yapılan basımın doğru olup olmadığı
 - Ambalajlama hattındaki izleyiciler doğru fonksiyon yapıp yapmadıkları

Ambalajlama hattından alınan örnekler iade edilmemelidir.

- 5.55** Olağan dışı bir durum ile karşılaşan ürünler, ancak özel inceleme, araştırma ve yetkili kişilerin onayı sonrasında ambalajlamaya geri gönderilmelidir. Bu işleme ilişkin detaylı kayıt tutulmalıdır.
- 5.56** Mutabakat hesabında herhangi bir bariz ve beklenmeyen uyumsuzluk gözlenirse; bulk ürünün, baskılı ambalaj malzemelerinin miktarları ve üretilen mamul malın adedi araştırılmalı ve serbest bırakmadan önce tatminkar olarak hesabı yapılmalıdır.
- 5.57** Bir ambalajlama işlemi sona erdikten sonra, seri numarası basılmış ancak kullanılmamış ambalaj malzemesi imha edilmeli ve imha işlemi kaydedilmelidir. Eğer seri numarası basılmamış ambalaj malzemesi depoya iade ediliyorsa, bu amaçla yazılı bir prosedür izlenmelidir.

Bitmiş Ürünler

- 5.58** Bitmiş ürünler, serbest bırakılıncaya kadar imalatçı tarafından belirlenen koşullarda karantinada tutulmalıdır.
- 5.59** Bitmiş ürünün satışı için serbest bırakılmasında gereken değerlendirme ve dokümantasyon 6. bölümde açıklanmıştır (Kalite Kontrol).

5.60 Serbest bırakmadan sonra, bitmiş ürünler, üreticinin belirlediği koşullar altında kullanılabilir stok olarak saklanmalıdır.

Reddedilen, Geri Kazanılan ve İade Materyaller

- 5.61** Reddedilen materyal ve ürünler, reddedildiği açıkça belli olacak şekilde işaretlenmeli ve giriş-çıkışı sınırlandırılmış ayrı bölmelerde saklanmalıdır. Bunlar ya satıcıya geri gönderilmeli, ya da uygun olduğu taktirde yeniden işlenmeli veya imha edilmelidir. Her ne işlem yapılırsa yapılsın, yapılan işlem yetkili kişiler tarafından onaylanmalı ve kaydedilmelidir.
- 5.62** Reddedilen ürünlerin yeniden işlenmesi istisnai olmalıdır. Bu işleme izin verilebilmesi, ancak bitmiş ürünün kalitesi etkilenmeyecekse, spesifikasyonlara uyulacaksa veya bu işlemle ilgili risklerin değerlendirilmesinden sonra onaylanmış belirli bir prosedüre göre gerçekleştirilecekse mümkündür. Yeniden işleme durumu kayıtlara geçirilmelidir.
- 5.63** Öngörülen kalitedeki eski seri veya seri kısımlarının aynı ürünün başka bir serisine üretimin belirli bir basamağında katılarak geri kazanılması için daha önceden onay verilmiş olmalıdır. Bu geri kazanım işlemi, söz konusu riskler (raf ömrü üzerine etkisi de dahil olmak üzere) göz önüne alınarak, belirli bir prosedüre göre yapılmalıdır. Geri kazanım işlemi kayıtlara geçirilmelidir.
- 5.64** Yeniden işlem görmüş veya içerisinde geri kazanılmış ürün ilave edilmiş olan bir bitmiş ürünün ilave testlerden geçirilmesi gerekliliğini kalite kontrol bölümü değerlendirmelidir.
- 5.65** Piyasadan iade alınan ve üreticinin kontrolünden çıkmış ürünler, kalitelerinin tatminkar olduğu kesin olarak bilinmedikçe imha edilmelidir. Bu ürünler ancak kalite kontrol departmanı tarafından yazılı bir prosedüre göre dikkatli bir inceleme ve değerlendirmeden sonra yeniden satışa sunulabilir, yeniden etiketlenebilir veya müteakip seriye katılarak geri kazanılabilir. Bu değerlendirme sırasında, ürünün doğası, gereken özel saklama koşulları, durumu ve geçmişi ve üretime başlandığından beri geçen zaman dikkate alınmalıdır. Ürünün kalitesiyle ilgili bir şüphe doğduğunda, ürün yeniden üretime sokulabilir veya yeniden kullanılabilir olarak nitelendirilmelidir. Ancak temel kimyasal işlemlerle etken maddelerin geri kazanılması mümkün olabilir. Gerçekleştirilen her işlem kaydedilmelidir.

BÖLÜM 6

KALİTE KONTROL

PRENSİP

Kalite Kontrol; örnekleme, spesifikasyonlar ve test etme, organizasyon, dokümantasyon ve serbest bırakma (onay) prosedürleri ile ilgilidir. Böylece, gerekli ve ilgili testlerin yürütüldüğünden ve materyallerin kullanım için, ya da ürünlerin satış veya tedarik için bunların kalitelerinin tatminkar olduğu kararına varılmadan serbest bırakılmadığından emin olunmasını sağlar.

Kalite kontrol, laboratuvar işlemleri ile sınırlı değildir ve ürün kalitesi ile ilgili her türlü kararın alınmasına katılmak zorundadır. Kalite kontrolün üretimden bağımsız olması, kalite kontrolün tatminkar düzeyde çalışabilmesi için temel esas olarak kabul edilmiştir (Bakınız Bölüm 1).

Genel Hususlar

- 6.1** Her imalat yerinde bir kalite kontrol bölümü bulunmalıdır. Bu bölüm diğer bölümlerden bağımsız olmalı ve denetimi altında bir veya birçok kontrol laboratuvarları bulunan yeterli niteliklere ve deneyime sahip bir kişinin sorumluluğu altında bulunmalıdır. Tüm kalite kontrol düzenlemelerinin etkin ve güvenilir biçimde gerçekleştirilmesini sağlayacak uygun olanaklar mevcut olmalıdır.
- 6.2** Kalite Kontrol sorumlusunun ana görevleri ikinci bölümde özetlenmiştir. Kalite kontrol bölümünün bir bütün olarak tüm kalite kontrol prosedürlerini belirlemek, valide etmek ve uygulamak, materyal ve ürünlerin referans numunelerini saklamak, ürün ve materyal kaplarının doğru etiketlenmesini güvenceye almak, ürünlerin stabilitesini takip etmek, ürünlerin kalitesine ilişkin şikayetlerin araştırılmasına katılmak v.b. gibi görevleri de mevcuttur.

Tüm bu işlemler yazılı prosedürlere göre yapılmalı ve gerekli durumlarda kaydedilmelidir.

- 6.3** Bitmiş ürün değerlendirmeleri; üretim koşulları, inproses test sonuçları, imalat dokümanlarının (ambalajlama dahil) değerlendirilmesi, bitmiş ürün spesifikasyonları ile uyumluluk ve bitmiş ürün ambalajının incelenmesi de dahil olmak üzere tüm ilgili faktörleri kapsamalıdır.
- 6.4** Kalite kontrol personelinin, örnek almak ve uygun olduğu hallerde araştırmalar yapmak amacıyla üretim alanlarına girebilmeleri sağlanmalıdır.

İYİ KALİTE KONTROL LABORATUARI UYGULAMALARI

- 6.5** Kalite kontrol tesisleri ve ekipmanı, kalite kontrol alanları için 3.Bölümde verilen genel ve özel gerekliliklere uygun olmalıdır.
- 6.6** Laboratuar tesisleri, personeli ve ekipmanı, üretim işlemlerinin doğası ve boyutu tarafından zorunlu kılınan görevlere uygun olmalıdır. 7. Bölümde detayları açıklanan dış laboratuvarların kullanımı, yani kontratlı analiz, özel durumlar için kabul edilebilir, ancak bu durum kalite kontrol kayıtlarında belirtilmelidir.

Dokümantasyon

- 6.7** Laboratuar dokümantasyonu 4. Bölümde verilen prensiplere uygun olmalıdır. Dokümantasyon önemli bir bölümü kalite kontrolle ilgili olup, aşağıdaki detaylar kalite kontrol bölümünde mevcut olmalıdır:
- Spesifikasyonlar
 - Örnekleme yöntemleri
 - Test yöntemleri ve kayıtları (analitik çalışma formu ve/veya laboratuar not defterleri de dahil)
 - Analitik raporlar ve/veya sertifikalar
 - Gerektiği yerlerde, çevre izlemeye ait veriler

- Uygulanabilen hallerde, test metodlarının validasyon kayıtları
 - Cihazların kalibrasyonu ve ekipmanların bakımına ilişkin prosedürler ve kayıtlar
- 6.8** Bir serinin kayıtlarına ilişkin her türlü kalite kontrol dokümanı, o serinin son kullanma tarihinden bir yıl sonrasına kadar saklanmalıdır.
- 6.9** Bazı veri türleri için (analitik test sonuçları, verimler çevre kontrolleri), kayıtların gidişat (trend) değerlendirmesi yapılabilecek şekilde saklanması önerilir.
- 6.10** Seri kayıtlarının bir kısmını oluşturan bilgiye ek olarak, laboratuvar not defteri ve/veya kayıtları gibi orijinal veriler de saklanmalı ve istenildiğinde ulaşılabilir.

Örnekleme

- 6.11** Örnek alma işlemi aşağıdaki hususları açıklayan, onaylanmış yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır:
- Örnekleme metodu.
 - Kullanılacak ekipman.
 - Alınacak örnek miktarı.
 - Örneğin öngörülen alt parçalara bölünmesine ilişkin talimatlar.
 - Kullanılacak örnek kabının tipi ve durumu
 - Örnek alınan kapların tanımlanması.
 - Özellikle steril veya sağlığa zararlı maddelerden örnek alınmasında, izlenmesi gereken özel hususlar.
 - Saklama koşulları.
 - Örnekleme ekipmanının temizlenmesine ve saklanmasına ilişkin talimatlar.
- 6.12** Alınan örnekler, alındıkları materyal veya ürün serisini temsil edebilmelidir. Ayrıca bir prosesin en kritik kısımlarını izlemek amacıyla (örneğin prosesin başında veya sonunda) başka örnekler de alınabilir.
- 6.13** Örnek kaplarının üzerinde içeriğini, seri numarasına, örneğin alındığı tarihi ve örneklerin hangi kaplardan alındığını gösteren bir etiket bulunmalıdır.
- 6.14** Her bitmiş ürün serisinden alınan referans (raf) örnekler, son kullanma tarihinden bir yıl sonrasına kadar saklanmalıdır. Bitmiş ürün örnekleri genellikle kendi son ambalajları içerisinde ve tavsiye edilen koşullarda saklanmalıdır. Başlangıç maddelerinin örnekleri (solventler, gazlar ve su hariç), stabiliteyi imkanı veriyorsa, ürünün serbest bırakılmasından sonra en az iki yıl saklanmalıdır. Eğer bu maddelerin stabiliteyi ilgili spesifikasyonda daha kısa olarak bildiriliyorsa, bu saklama süresi kısaltılabilir. Başlangıç maddeleri ve ürün referans numuneleri, en azından tam bir inceleme yapılabilecek miktarda olmalıdır.

Test Etme

6.15 Analitik metodlar valide edilmelidir. Ruhsat dosyasında verilen tüm test işlemleri onaylanmış metodlara uygun olarak yapılmalıdır.

6.16 Alınan sonuçlar kaydedilmeli ve birbirleri arasında uyumlu olup olmadıkları kontrol edilmelidir. Her türlü hesaplama azami dikkatle incelenmelidir.

6.17 Yapılan testler kaydedilmelidir ve kayıtlar en az aşağıdaki hususları içermelidir:

- a. Ürün veya materyalin ismi ve uygulanabilirse, dozaj formu.
- b. Seri numarası ve uygulanabilir hallerde, üreticisi ve/veya satıcının ismi.
- c. İlgili spesifikasyon ve test prosedürlerine ait referanslar.
- d. Gözlemler ve hesaplamalar da dahil olmak üzere, test sonuçları ve herhangi bir analiz sertifikasına ait referans.
- e. Test tarihi.
- f. Testi yapan kişilerin parafı.
- g. Uygun olduğu takdirde, testleri ve sonuçlarını değerlendiren kişilerin parafı.
- h. Serbest bırakıldığına ve reddedildiğine (veya başka bir karara) ilişkin açık ifade ve sorumlu tayin edilen kişinin tarihli imzası.

6.18 Üretim personelinin üretim alanlarında gerçekleştirdikleri de dahil olmak üzere, tüm inproses kontroller, kalite kontrol tarafından onaylanmış metodlarla yapılmalı ve sonuçlar kaydedilmelidir.

6.19 Laboratuvar reaktifleri, volumetrik cam malzeme, çözeltiler, referans standartları ve kültür besiyerlerine özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu materyaller yazılı prosedürlere göze hazırlanmalıdır.

6.20 Uzun süre kullanılmak üzere hazırlanan laboratuvar reaktifleri, hazırlanma tarihi ve hazırlayan kişinin imzası ile etiketlenmelidir. Stabil olmayan reaktiflerin ve kültür besi yerlerinin son kullanma tarihi ve özel saklama koşulları etiket üzerinde belirtilmelidir. Bunlara ek olarak, volumetrik çözeltiler için, son standardizasyon tarihi ve geçerli son faktörde belirtilmelidir.

6.21 Gerekli hallerde, testlerde kullanılan maddelerin (reaktifler ve referans standartlar gibi) alındığı tarihler de kap üzerinde belirtilmelidir. Kullanma ve saklama talimatlarına uyulmalıdır. Belirli durumlarda, kullanım öncesi veya teslim alma sırasında tanımlama testi ve/veya reaktif maddeler üzerinde diğer testlerin yapılması gerekli olabilir.

6.22 Komponentlerin, materyallerin veya ürünlerin test edilmesi için kullanılan hayvanlar, uygulanabilir hallerde, kullanılmadan önce karantinaya alınmalıdır. Bu hayvanlar planlanan kullanıma uygun olacak şekilde muhafaza ve kontrol edilmelidir. Hayvanların kimlikleri belirlenmeli ve bunların kullanım geçmişlerini gösteren kayıtlar tutulmalıdır.

BÖLÜM 7

KONTRATLI (FASON) İMALAT VE ANALİZ

PRENSİP

Yetersiz kalitede iş ve ürün üretilmesine neden olabilecek yanlış anlamaları önlemek için, kontratlı imalat ve analiz, doğru biçimde tanımlanmalı, karşılıklı anlaşma olmalı ve kontrol edilmelidir. Kontratı veren ve kontratı kabul eden arasında, tarafların görevlerini açıkça ortaya koyan yazılı bir kontrat mevcut olmalıdır. Bu kontrat, her seri ürün için serbest bırakılma onayı veren etkili kişinin, tüm sorumluluklarını yerine getirme şeklini de ortaya koymalıdır.

Not Bu bölüm, ruhsat ve imalat yetkilerinin verilmesi açısından, imalatçıların, Sağlık Bakanlığına olan sorumlulukları ile ilgilidir. Kontratı kabul eden ve kontratı veren tarafların tüketiciye karşı olan sorumluluklarını etkilemesi amaçlanmamıştır.

Genel Hususlar

- 7.1** Kontrat dahilinde yürütülecek imalat ve/veya analizleri ve bununla ilgili teknik düzenlemeleri kapsayan yazılı bir kontrat mevcut olmalıdır.
- 7.2** Teknik ve diğer düzenlemeler için önerilen değişiklikler de dahil olmak üzere, kontratlı üretim ve analiz için yapılan tüm düzenlemeler, ilgili ürünün ruhsatına esas bilgilere uygun olmalıdır.

Kontratı Veren

- 7.3** Kontratı veren, öngörülen işin başarıyla yapılabilmesi ve kontrata ilişkin olarak, bu kılavuzda yorumlandığı şekliyle GMP prensiplerine ve kılavuzlarına uyulacağından emin olunması amacıyla kontratı kabul edenin ehliyetini araştırmakla sorumludur.
- 7.4** Kontrat veren, kontratı kabul eden tarafa, kontrat dahilindeki işlerin ruhsatname ve gerekli diğer yasal düzenlemelere uygun olarak yapılabilmesi için gerekli tüm bilgiyi sağlamalıdır. Kontrat veren, kontratı kabul eden tarafın tesislerine, ekipmanına, personeline, diğer materyallerine ve diğer ürünlerine zarar verebilecek tüm ürün veya iş problemleri hakkında, kontratı kabul eden tarafın bilgi sahibi olmasını sağlamalıdır.
- 7.5** Kontratı veren taraf, kontratı kabul eden tarafından işlenerek teslim edilen tüm ürün ve materyallerin spesifikasyonlarına uygun olduğundan ve ürünlerin yetkili bir kişi tarafından serbest bırakıldığından emin olunmasını sağlamalıdır.

Kontratı Kabul Eden

- 7.6** Kontratı kabul eden tarafın, kontratı verenin siparişlerini yeterli bir şekilde karşılayabilecek uygun tesisleri ve ekipmanı, bilgisi ve deneyimi ve ehliyetli personeli mevcut olmalıdır. Kontratlı imalat ancak bir imalat yetkisi olan imalatçılar tarafından üstlenilebilir.
- 7.7** Kontratı kabul eden taraf, kendisine verilen tüm ürün veya materyallerin istenen amaca uygun olduğundan emin olunmasını sağlamalıdır.
- 7.8.** Kontratı veren tarafın önceden değerlendirme yaparak söz konusu düzenlemeleri onaylaması gerçekleşmeden kontratı kabul eden taraf, kontrat dahilinde kendisine yüklenen hiç bir işi üçüncü şahıslara devredemez.

Kontratı kabul eden taraf ile herhangi üçüncü şahıslar arasındaki düzenlemelerde, imalat ve analitik bilgilerin, kontratı veren taraf ile kontratı kabul eden taraf arasındaki orijinal anlaşma ile aynı şekilde olması sağlanmalıdır.

- 7.9** Kontratı kabul eden taraf, kontratı veren taraf için ürettiği ve/veya analiz ettiği ürünün

kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü etkinlikten kaçınılmalıdır.

Kontrat

- 7.10** Kontratı veren taraf ile kontratı kabul eden taraf arasında, ürün imalatı ve kontrolü ile ilgili olarak tarafların ayrı ayrı sorumluluklarını açıklayan bir kontrat hazırlanmalıdır. Kontratın teknik yönleri farmasötik teknoloji, analiz ve GMP konularında yeterince bilgili, ehliyetli kişilerce oluşturulmalıdır. İmalat ve analiz ile ilgili tüm düzenlemeler ruhsatlama bilgileri ile uyumlu olmak zorundadır ve her iki taraf arasında kabul edilmiş olmalıdır.
- 7.11** Kontrat, satış için seriyi serbest bırakan yetkili kişinin, üretilen her serinin ruhsatnamenin gerekliliklerine uygun olarak imal edildiğinden ve kontrol edildiğinden emin olunmasını nasıl sağlayacağı konusunu açıklığa kavuşturmalıdır.
- 7.12** Kontrat, başlangıç maddeleri ve malzemelerinin satın alınmasından, bunların test edilmesinden, serbest bırakılmasından üretimin yapılmasından, kalite kontrollerinin (inproses kontroller dahil) yapılmasından, örnek alınmasından ve analiz yapılmasından kimlerin sorumlu olduğunu açıkça belirtmelidir. Kontratlı analizin söz konusu olduğu durumlarda kontrat; kontratı kabul eden tarafın örnekleri üretim tesisleri içerisinde alıp almayacağı konusuna açıklık getirmelidir.
- 7.13** Kontratı veren taraf imalat, analiz ve dağıtıma ilişkin kanıtlar ile referans örnekleri muhafaza etmeli veya istendiğinde bunlara ulaşabilmelidir. Bir şikayet olduğu durumda veya bir hatadan şüphelenildiği zamanlarda, ürünün kalitesini değerlendirmede yardımcı olabilecek her türlü kanıt ulaşılabilir ve bu kayıtlar, kontratı veren tarafın geri çekme prosedürlerinde belirtilmiş olmalıdır.
- 7.14** Kontrat, kontratı veren tarafın kontratı kabul eden tarafa ait tesisleri ziyaret edebilmesine izin vermelidir.
- 7.15** Kontratlı analizin söz konusu olduğu durumlarda, kontratı kabul eden taraf uzman yetkililer tarafından teftiş edileceğini bilmelidir.

BÖLÜM 8

ŞİKAYETLER VE GERİ ÇEKME

PRENSİP

Tüm şikayetler ve hatalı olması muhtemel ürünlere ilişkin diğer tüm bilgiler, yazılı prosedürlere göre dikkatle incelenmelidir. Bozuk olduğu bilinen veya bu konuda şüphe duyulan ürünlerin gerektiği takdirde piyasadan hızla ve etkin bir şekilde geri çekilebilmesi için bir sistem tasarlanmalıdır.

Şikayetler

- 8.1** Şikayetlerin işlem görmesi ve alınacak önlemlere karar verilmesi için bir kişi, kendisine yardımcı olacak yeterli personelle birlikte sorumlu olarak atanmalıdır. Eğer bu kişi yetkili kılınmış kişi değilse, yetkili kişi her şikayet, inceleme ve geri çekme olayından haberdar edilmelidir.
- 8.2** Olası bir ürün hatasına ilişkin şikayetlerin söz konusu olduğu durumlarda, geri çekme kararı da dahil olmak üzere izlenmesi gereken işlemleri belirten yazılı prosedürler mevcut olmalıdır.

- 8.3** Bir ürünün hatasına ilişkin her türlü şikayet, tüm orijinal detayları ile beraber kaydedilmeli ve baştan sona soruşturulmalıdır. Bu tip problemlere ilişkin incelemelerde kalite kontrolden sorumlu olan kişi de normal olarak katılmalıdır.
- 8.4** Eğer bir seride ürün hatası bulunursa veya hatadan şüphelenilirse, diğer serilerin de bundan etkilenip etkilenmediğini saptamak için kontroller yapılması kararı verilmelidir. Özellikle hatalı serinin tekrar işlem görmüş kısımlarının bulunduğu diğer seriler incelenmelidir.
- 8.5** Bir şikayet sonucu alınan tüm kararlar ve tüm önlemler kaydedilmeli ve ilgili seri kayıtları ile referanslandırılmalıdır.
- 8.6** Şikayet kayıtları, özel veya tekrarlanan sorunlara ait dikkat ve pazarlanmış ürünlerin geri çekilmesini gerektiren her türlü belirtiler için düzenli olarak gözden geçirilmelidir.
- 8.7** Eğer bir imalatçı, muhtemelen bir hatalı imalat, ürün bozulması veya ürüne ilişkin ciddi bir kalite problemiyle karşı karşıya kaldıktan sonra bir işlem kararı almışsa, resmi merciler haberdar edilmelidir.

Geri Çekme

- 8.8** Geri çekme işlemlerine ilişkin yürütme ve koordinasyonu sağlayacak sorumlu bir kişi atanmalı ve bu kişi ivedilikle tüm geri çekme işlemlerinin yürütülmesine yetecek kadar personel ile desteklenmelidir. Bu sorumlu kişi normalde satış ve pazarlama organizasyonundan bağımsız olmalıdır. Eğer bu kişi yetkili kişi değilse, yetkili kişi toplatma işleminden haberdar edilmelidir.
- 8.9** Geri çekme işlemlerini organize edebilmek için düzenli olarak kontrol edilen ve güncelleştirilen yazılı prosedürler bulunmalıdır.
- 8.10** Geri çekme işlemleri her zaman ve hemen başlatılabilecek yeterlilikte olmalıdır.
- 8.11** Hatalı olan veya hatalı olduğundan şüphelenilen ve dolayısıyla da geri çekilmesi tasarlanan ürünler varsa; ürünlerin dağıtılma ihtimali olan tüm ülkelerin yetkili mercileri hemen haberdar edilmelidir.
- 8.12** Ürünlerin dağıtım kayıtları, ilaç geri çekme işlemlerinden sorumlu kişilerce ulaşılabilir olmalıdır ve bu kayıtlar, ihraç edilen ürünler ve doktor numuneleri de dahil olmak üzere, depolar ve doğrudan satış yapılan müşteriler hakkında yeterli bilgileri (adresleri, çalışma saatleri içinde ve dışında buldukları telefon numaraları ve/veya faks numaraları, seri numaraları ve sevk edilen ilaç miktarları) içermelidir.
- 8.13** Geri çekilen ürünler tanımlanmalı ve bunlara yapılacak işlem hakkında bir karara varılana kadar ayrı ve güvenli alanda saklanmalıdır.
- 8.14** Geri çekme işleminin gelişmesi kaydedilmeli ve dağıtım yapılan miktar ile geri çekilen miktar arasındaki farkı kapsayan mutabakat hesabını da gösterir şekilde bir sonuç raporu hazırlanmalıdır.
- 8.15** Geri çekme işlemleri için yapılan düzenlemelerin etkinliği zaman zaman değerlendirilmelidir.
- 8.16** Geri çekme işlemleri ile ilgili 15 Ağustos 1986 tarih ve 19196 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan "Farmasötik ve Tıbbi Müstahzar, Madde, Malzeme ve Terkipler ile Bitkisel Preparatların Geri Çekilmesi ve Toplatılması Hakkında Yönetmelik" gerekleri aynen uygulanır.

BÖLÜM 9

KENDİ KENDİNİ DENETLEME

PRENSİP

GMP'nin uygulamalarına, prensiplerine uyumu izlemek ve gerekli düzeltmeleri önermek amacıyla "Kendi Kendine Denetleme" yapılmalıdır.

- 9.1** Bir ön program hazırlanmasından sonra personel konuları, tesisler, ekipman, dokümantasyon, üretim, kalite kontrol, farmasötik ürünlerin piyasaya dağıtımı, şikayetler ve geri çekmeler ile ilgili düzenlemeler kendi kendine denetleme çalışmaları, bu programa ve Kalite Güvencesi prensiplerine uygunluğun kanıtlanabilmesi açısından, aralıklarla incelenmelidir.
- 9.2** Kendi kendini denetleme, firma içerisinde bu amaçla görevlendirilen ehliyetli kişilerce bağımsız ve ayrıntılı bir şekilde yürütülmelidir. Bunun yanı sıra, firma dışından uzmanların bağımsız denetim yapmaları da faydalı olabilir.
- 9.3** Tüm kendi kendini denetlemeler kayda geçirilmelidir. Raporlar denetleme sırasında edinilen tüm gözlemleri ve eğer mümkünse düzeltici tedbirlere ilişkin önerileri de kapsamalıdır. Ayrıca daha sonra gerçekleşen uygulamalara ilişkin açıklamalar da kaydedilmelidir.

EK 1

STERİL FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATI

PRENSİP

Steril preparatların imalatında mikrobiyolojik, partiküler ve pirojenik bulaşma risklerini en aza indirebilmeyi amaçlayan özel gereklilikler mevcuttur. Bu gerekliliklerin çoğu, konuyla ilgili personelin yeteneklerine, eğitimine ve davranışlarına bağlıdır. Steril imalat "kalite güvencesi" özellikle büyük bir önem taşır ve bu imalat şekli dikkatle hazırlanmış ve valide edilmiş üretim metodlarına ve prosedürlere göre yürütülmek zorundadır.

Genel Hususlar

1. Steril preparatların üretimi, personel veya materyallerin hava kilitleri içinden geçerek girebildiği temiz alanlarda yürütülmelidir. Temiz alanlar, uygun temizlik standartlarında muhafaza edilmeli ve uygun etkinlikle filtrelerden geçirilmiş hava ile beslenmelidir.
2. Komponentlerin hazırlanmasına ilişkin çeşitli işlemler, ürün hazırlanması, dolum ve sterilizasyonu, temiz alan içerisinde yer alan birbirinden ayrılmış alanlarda yürütülmelidir.
3. Steril ürünlerin üretilmesi için kullanılan temiz alanlar, öngörülen hava özelliklerine göre A, B, C ve D kalitesinde olmak üzere sınıflandırılmıştır. Havanın özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

STERİL ÜRÜNLERİN İMALATI İÇİN HAVA SINIFLANDIRMA SİSTEMİ

Kalite Sınıfı	Bir metreküp havada izin verilen maksimum partikül sayısı:		Bir Metreküp havada izin verilen maksimum canlı mikroorganizma sayısı:
	0.5 Mikron veya üstü	5 mikron veya	
A Laminar Hava Akımlı Çalışma Yeri	3500	Yok	1* den az
B	3500	Yok	5*
C	350.000	2000	100
D	3.500.000	20.000	500

Notlar

- Laminar hava akımı sistemlerinde dikey akımda 0.30 m/sn ve yatay akımda 0.45 m/sn'lik homojen bir hava akış hızı sağlanmalıdır.
- B, C, D kalitesindeki ortam şartlarına ulaşılabilmesi için, uygun HEPA filtreler ve iyi bir hava akış modeli olan bir odada hava değişim sayısı genel olarak 20 değişim/saat'ten fazla olmalıdır.
- (*) işaretli düşük değerler, ancak fazla sayıda hava örneği alınması halinde güvenilir olur.
- İzin verilen maksimum partikül sayılarına ilişkin değerler ABD 209 C Federal standardına yaklaşık olarak şu şekilde tekabül eder.

Class 100 = A ve B sınıfı, Class 10.000 = C sınıfı ve Class 100.000 = D sınıfı

- Dolum esnasında ürünün kendisinden kaynaklanan partiküller ve damlacıklar nedeniyle, dolum yapılan noktada partikül standartlarına her zaman uygunluk sağlanmayabilir.
4. İşleme tabi tutulan ürün veya materyallerin partiküller ve mikrobiyal bulaşma riskini en düşük düzeyde tutmak amacıyla yönelik olarak, her imalat işlemi uygun bir hava temizlik düzeyini gerektirir. 5. ve 6. maddelerde, değişik üretim işlemleri için öngörülen minimum hava kaliteleri verilmiştir. Tabloda verilen partiküller ve mikrobiyolojik koşullar, ürünün çevre ile temas ettiği her yerde, ürünün hemen etrafını çevreleyen ortamda sağlanması gereken bir kriterdir. Bu koşullar, insanın bulunmadığı tüm arka plan çevrede sağlanmalı ve kısa bir temizlik sonucu yeniden sağlanabilmelidir.

Mutlak bariyer teknolojisinin ve otomasyon sistemlerinin, üretim sahalarına insan müdahalesini en aza indirmek amacıyla kullanılması, üretilen ürünlerin sterilitegüvencesi açısından belirgin avantajlar sağlayabilir. Bu tür teknikler kullanıldığında, bu ilave rehberlerin özellikle havanın kalitesine ve izlenmesine ilişkin olan tavsiyeleri, "çalışma yeri" ve "çevre" terimlerinin doğru olarak yorumlanması ile geçerlidir.

Burada imalat işlemleri iki kategoriye ayrılır. Birincisi son kabında sterilize edilen preparatlar, ikincisi bazı veya tüm üretim safhalarının aseptik olarak yürütülmek zorunda olduğu ürünlerdir.

Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler

5. Filtrasyon ve sterilizasyon için uygun solüsyonların hazırlanması, düşük mikrobiyal ve partikül sayım değerlerine sahip çözelti elde etmek amacıyla, C kalitesindeki ortamlarda yapılmalıdır. Kapalı kapların kullanılması gibi bulaşmayı en aza indirmeyi amaçlayan ek önlemlerin alınması halinde, D sınıfındaki ortamlarda da çözelti hazırlanmasına izin verilebilir.

Büyük hacimli parenterallerin dolun işlemleri, laminar hava akımlı çalışma istasyonları altında ve C sınıfı çevrede yapılmalıdır. Aynı koşullar küçük hacimli parenteraller için de tavsiye edilmektedir.

Pomadlar, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar, son kaplarında sterilize edilmeden önce ,C sınıfındaki ortamlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

Aseptik Preparatlar

6. Başlangıç maddeleri, imalat sırasında steril olarak filtre edilecek ise, C sınıfı bir ortamda işlem görmelidirler; Eğer steril filtrasyon sözkonusu değilse, başlangıç maddeleri B sınıfı bir çevre içerisine yerleştirilmiş olan A sınıfı bir bölge içerisinde işlem görmelidirler.

Çözeltiler, proses sırasında filtreden geçirilerek sterilize edilecek ise, C sınıfı bir ortamda hazırlanmalıdır. Eğer steril filtrasyon söz konusu değilse, çözeltilerin hazırlanması, arka planı B sınıfı olan A sınıfı bir ortam içerisinde yapılmalıdır.

Küçük ve büyük hacimli parenteral preparatlar da dahil olmak üzere, aseptik olarak hazırlanan ürünlerin dolun ve diğer işlemleri, arka planı B sınıfı olan, A sınıfı bir ortamda yapılmalıdır.

Pomadlar, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar, çevre ile temas ediyor ve müteakiben filtreden geçirilmiyorsa, arka planı B sınıfı olan, A sınıfındaki alanlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır

Personel

7. Temiz alanlarda, gereken en az sayıda personel bulunmalıdır; Bu husus özellikle aseptik işlemler sırasında önemlidir. İncelemeler ve kontroller, mümkün olduğunca alan dışından yürütülmelidir.
8. Temizlik ve bakımdan sorumlu personel de dahil olmak üzere, bu tür sahalarda çalıştırılan tüm personel, hijyen ve mikrobiyolojinin temel hususları da dahil olmak üzere, steril ürünlerin doğru imalatına ilişkin disiplinler hakkında düzenli eğitim almalıdır. İnşaat ve bakım gibi işler için, bu alanlara girmeleri gereken ve bu tip bir eğitim almamış olan firma dışı elemanlara nezaret edilmesine özel dikkat sarf edilmelidir.
9. Yürütülmekte olan imalat işleminde kullanılanların dışında, hayvansal doku materyallerinin ve mikroorganizma kültürlerinin işlenmesinde çalışan elemanlar, kesin ve açıkça belirlenmiş bulaşmayı yok etme (dekontaminasyonlu) prosedürlerine uygun hareket ettiklerinden emin olunmadıkça steril ürün alanlarına girmemelidirler.
10. Personel hijyeni ve temizliğinde yüksek standartlar mutlaka gereklidir. Steril ürünlerin üretiminde rol alan personele, bulaştırıcı sayısında ve tipinde anormal yayılmalara yol açabilecek her türlü durumu rapor etmeleri gerektiği hususunda talimat verilmelidir.
11. Böyle durumlar için, periyodik sağlık kontrolü yapılması öngörülür. Beklenmeyen ölçüde mikrobiyolojik tehlike doğurabilecek personel hakkında alınacak önlemlere ait kararlar, bu işle görevlendirilmiş ehliyetli bir kişi tarafından alınmalıdır.
12. Dış giysiler temiz alanlara sokulmamalıdır. Kıyafet değişim odalarına giren personelin üzerinde, fabrikanın standart koruyucu kıyafetleri bulunmalıdır. Kıyafet değişimi ve yıkanma, yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.

Kıyafetler ve kıyafetlerin kalitesi, proses ve çalışma alanlarına uygun olmalı ve ürün

bulaşmadan koruyacak şekilde giyilmelidir.

13. Temiz alanlar dahilinde kol saati ve mücevher takılmamalı ve partikül veren kozmetikler kullanılmamalıdır.
14. Kıyafetler, personelin çalıştığı sahaların hava sınıfına uygun olmalıdır. Her hava sınıfı için öngörülen kıyafet tanımları aşağıda verilmiştir:

D Sınıfı

Saçlar ve gereğinde sakal örtülmelidir. Genel bir koruyucu kıyafet ve uygun bir ayakkabı veya tozluk giyilmelidir. Temiz alanın dışından gelebilecek herhangi bulaşmanın engellenmesine yönelik uygun tedbirler alınmalıdır.

C Sınıfı

Saçlar ve gereğinde sakal örtülmelidir. Yakası yüksek, bileklerden sıkılmış, tek parça veya iki parçalı tulum ve uygun ayakkabı veya tozluk giyilmelidir. Kıyafetler hiçbir şekilde ortama lif veya partikül yaymamalıdır.

B Sınıfı

Saçları ve sakalları tamamen örten bir başlık olmalıdır. Bu başlık elbisenin boyun kısmının içerisine sıkıştırılmalıdır. Damlacıkların saçılmasını önlemek amacıyla bir yüz maskesi giyilmelidir. Sterilize edilmiş pudralanmamış lastik veya plastik eldiven ve ayrıca sterilize edilmiş veya dezenfekte edilmiş özel tozluklar giyilmelidir. Pantolon paçaları özel tozlukların içerisine, elbise bileleri ise eldiven içerisine sıkıştırılmış olmalıdır. Koruyucu kıyafet lif veya partikül vermemeli ve vücudun saçtığı partikülleri tutmalıdır.

15. B kalitesindeki alanlarda her çalışma dönemi (periyod) için veya izleme sonuçlarıyla kanıtlanmış olması koşuluyla, en azından günde bir kez, çalışan her personele temiz, sterilize edilmiş kıyafet verilmelidir.
16. Temiz alan kıyafetleri, bulaşmaya neden olacak partikülleri üzerinde toplamayacak ve bu partikülleri daha sonra ortama vermeyecek şekilde yıkanmalı veya temizlenmelidir. Bu tür kıyafetler için ayrı bir yıkama tesis kullanılması tercih edilir. Uygun olmayan temizlik veya sterilizasyon işlemleri ile kıyafetlerin liflerinin zedelenmesi, kıyafetlerin partikül verme riskini arttırabilir. Yıkama ve sterilizasyon işlemleri yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.

Tesisler

17. Temiz alanlarda tüm yüzeyler, partikül veya mikroorganizmaların birikmesini veya çevreye saçılmasını en aza indirmek ve temizleme ajanları ve dezenfektanların kullanıldığı yerlerde tekrarlanan uygulamalarına imkan vermek için, düzgün, geçirgen ve çatlak olmayan şekilde olmalıdır.
18. Toz birikmesini azaltmak ve temizliği kolaylaştırmak için temizlenemeyecek özellikte girintiler bulunmamalıdır. Ekipman, kaplar, raflar ve raf gibi düz çıkıntılar en az düzeyde olmalıdır. Kapılar dikkatle tasarımlanmış olmalı ve temizlenemez girintilerin bulunması önlenmelidir; Bu nedenle sürme kapılar arzu edilemez.
19. Asma tavanlar, üstlerinde kalan boşluktan kaynaklanabilecek bulaşmayı önlemek üzere, sızdırmaz şekilde kapatılmalıdır.
20. Borular ve hava kanalları, temizlenmesi güç girintiler meydana getirmeyecek şekilde yerleştirilmiş olmalıdır.

21. Mümkün olan her yerde lavabo ve drenajlardan kaçınılmalı, aseptik işlemlerin yapıldığı alanlarda bunlar bulunmamalıdır. Eğer bunlar alanda bulunuyorsa, mikrobik bulaşma riskini en aza indirecek şekilde tasarımılanmış ve yerleştirilmiş olmalı ve bakımı yapılmalıdır. Bunlar kolay temizlenebilir ve etkin kapanlar (trap) ile bağlanmış olmalı ve geri tepmeyi önleyecek şekilde hava kesintisi (air breaks) ile donanmalıdır. Tabandaki herhangi bir yüzey kanalı açık ve sığ olmalı, kolay temizlenebilmeli ve alan dışındaki drenajlara bağlantısı mikrobiyal bulaşıkların içeriye sızmasını önleyecek tarzda olmalıdır.

22. Elbise değişme odaları, değişmenin değişik safhalarını ayırmak için hava kilidi olarak tasarımılanmalı ve böylelikle partikülden koruyucu elbiselerin, partikül ve mikroorganizmalar ile bulaşmasını asgariye indirmek için kullanılmalıdır.

Bunlar filtre edilerek püskürtülen hava ile etkin şekilde yıkanmalıdır (temizlenmelidir). Bazı hallerde giriş ve çıkış için ayrı değişme odaları kullanmak arzu edilebilir. El yıkama imkanları sadece değişme odalarında sağlanmalıdır.

23. Hava kilidinin kapıları aynı anda açılmamalıdır. Aynı anda birden fazla kapının açılmasını önlemek amacıyla karşılıklı bir kilitleme sistemi veya bir görüntülü ve/veya sesli uyarı sistemi çalıştırılmalıdır.

24. Filtre edilmiş hava verilerek etrafını eviren alanlara oranla pozitif basınc bütün operasyon şartlarında devam ettirmeli ve alan etkin bir şekilde yıkanmalıdır. En büyük risk taşıyan bölümün korunması için özel bir dikkat sarfedilmelidir. Bu bölüm, ürünün veya ürünle temas halinde olan temizlenmiş materyalin, hemen çevreye açık olduğu yerdir. Özellikle patojenik, yüksek toksik, radyoaktif veya canlı virüs veya bakterilerin veya ürünlerin kapalı (muhafazalı) tutulması gereken hallerde, hava sağlanması ve basınc farkları ile ilgili çeşitli tavsiyelerin değiştirilmesi gerekebilir.

Bazı operasyonlarda temiz alandan atılan hava için dekontaminasyon tesisleri bulunması ve arıtma işlemi gerekli olabilir.

25. Hava akış düzeninin bir bulaşma riski doğurmadığı gösterilebilmelidir. Örneğin hava akımının, çevresine partikül saçan kişi, işlem ve makinalardan, yüksek ürün riskine sahip olan alanlara partikül yaymadığından emin olunmalıdır.

26. Hava besleme sisteminin arıza yaptığını gösteren bir uyarı sistemi sağlanmalıdır. Basınc farklarının önemli olduğu alanlara, basınc farklarını ölçen cihazlar yerleştirilmelidir. Bu basınc farkları düzenli olarak kaydedilmelidir.

Ekipman (Cihazlar-Makinalar)

27. Bir konveyör bandı, sürekli olarak sterilize olmadıkça (rneğin: Sterilizasyon tünelinde), temiz B sınıfı bir alan ile daha düşük hava temizliğindeki bir proses alanı arasındaki bir bölmeden geçmemelidir.

28. Ekipman bağlantıları ve tesisatları mümkün olduğunca temiz alan dışında, bakım ve onarım yapılabilecek şekilde yerleştirilmeli ve tasarımılanmalıdır. Eğer sterilizasyon işlemi gerekiyorsa, bu işlem mümkünse söz konusu ekipmanın tamamen montajından sonra yapılmalıdır.

29. Ekipmanın bakımının temiz alan içerisinde yapıldığı durumlarda, öngörülen temizlik ve/veya asepsi standartlarına bakım sırasında uyulamamış veya devam ettirilememiş ise, prosesin tekrarlanmasıdan önce alan temizlenmeli ve gereken hallerde dezenfekte edilmelidir.

30. Sterilizatörler, hava filtrasyon sistemleri, su işleme sistemleri, distilasyon cihazları da dahil olmak üzere tüm ekipman, planlanmış bakım ve validasyona tabi tutulmalıdır. Bakım işlemlerinden sonra bu cihazların kullanımı, kalite kontrol tarafından onaylanmalıdır.
31. Su işleme üniteleri, uygun kalitede suyun güvenilir bir biçimde üretilmesini sağlayacak şekilde tasarlanmalı, inşa edilmeli ve bakımı yapılmalıdır. Bu üniteler tasarlanmış kapasitelerinin üzerinde çalıştırılmamalıdır. Su, mikroorganizmaların üremesine engel olacak şekilde üretilmeli, saklanmalı ve dağıtılmalıdır (Örneğin, su 70°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda daimi olarak sirküle ettirilmelidir).

Sanitasyon

32. Temiz alanların sanitasyonu özellikle önemlidir. Bu alanlar kalite kontrol departmanı tarafından onaylanmış yazılı bir programa bağlı sıklıkta ve iyi bir şekilde temizlenmelidir. Dezenfektanların kullanılması halinde birden fazla dezenfektan tipi kullanılmalıdır. Dirençli suşların gelişmesini saptamak amacıyla düzenli izleme programı yürütülmelidir.
33. Dezenfektanlar ve deterjanlar mikrobiyal bulaşma yönünden izlenmeli, seyreltilmiş çözeltiler önceden temizlenmiş kaplar içerisinde saklanmalı, eğer sterilize edilmemişlerse uzun süre saklanmamalıdır. Kısmen boşalmış kaplara ilave yapılmamalıdır.
34. Ulaşılamayan yerlerde mikrobiyolojik bulaşmayı azaltmak için temiz alanların fumigasyonu (gazlı dezenfeksiyon yapılması) yararlı olabilir.
35. İşlemler sırasında temiz alanlar planlı aralıklarla mikrobiyal sayım yapılarak izlenmeli; aseptik çalışmaların yapıldığı yerlerde bu izlemeler daha sık yapılmalı ve sonuçları serinin onaylanması esnasında dikkate alınmalıdır. Sistem validasyonları, temizlik ve fumigasyon gibi üretim dışı işlemler sonrasında da izleme yapılması bazı hallerde gerekebilir.

Proses (işlem)

36. Sterilizasyon öncesi safhalar da dahil olmak üzere, tüm proses basamaklarında bulaşmayı en aza indirecek önlemler alınmalıdır.
37. Diğer farmasötik ürünlerin işlemlerinin yapıldığı alanlarda, mikrobiyolojik kökenli preparatlar yapılmamalı veya doldurulmamalıdır. Bununla birlikte, ölü organizma aşılı veya bakteri ekstreleri, inaktivasyondan sonra diğer steril farmasötik ürünler ile aynı tesisler içerisinde doldurulabilir.
38. Aseptik prosesler veya anlamlı değişiklikler, prosesi taklit eden bir tarzda steril besi vasatı kullanılarak valide edilmelidir. Bu validasyon saptanmış aralıklarla tekrarlanmalıdır.
39. Validasyonların yürütülecek işlemler için tehlike oluşturmamasına dikkat edilmelidir.
40. Su kaynakları, su arıtma ekipmanları ve arıtılmış su, kimyasal ve biyolojik bulaşma ve uygun olan hallerde endotoksinler açısından düzenli olarak izlenmelidir. İzleme sonuçları ve yapılan herhangi bir işleme ait kayıtlar saklanmalıdır.
41. Aşırı hareketli etkinlikler sonucu yüksek miktarda partikül ve organizma saçılmasını önlemek amacıyla, özellikle aseptik işlemler başta olmak üzere, temiz alanlar içerisindeki aktiviteler en az düzeyde tutulmalı ve personelin hareketleri kontrollü ve metodik olmalıdır. Ortam sıcaklığı ve nemi temiz alanlarda giyilen kıyafetlerin yapısı nedeniyle rahatsızlık yaratacak kadar yüksek olmamalıdır.
42. Başlangıç maddelerindeki mikrobiyolojik bulaşma en az düzeyde olmalıdır. Sterilizasyon

öncesinden biyolojik yük (bio burden) izlenmelidir. İzleme sonucunda ihtiyaç olduğu belirlenen durumlarda spesifikasyonlar, mikrobiyolojik kalite gerekliliklerini ihtiva etmelidir.

43. Ortama lif veren kap ve materyallerin varlığı, temiz alanlarda en alt düzeye indirilmeli ve aseptik çalışmalar sırasında tamamen önlenmelidir.
44. Son temizlik işlemlerinden sonra cihaz parçaları, kaplar ve ekipman tekrar bulaşmayacak bir şekilde saklanmalıdır.
45. Komponentlerin, kapların ve ekipmanın yıkama, kurutma ve sterilizasyonu ile, bunların sterilizasyon ve kullanımı arasında kalan süreler mümkün olduğunca kısa olmalı ve saklama koşullarına uygun olarak bir zaman limitine tabi olmalıdır.
46. Bir çözeltinin hazırlanmaya başlanması ile sterilizasyonu veya bakteri tutucu bir filtreden süzülmesi arasında kalan zaman mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır. Her ürün için, ürünün bileşimi ve öngörülen saklama metodu dikkate alınarak azami bir işlem süresi belirlenmelidir.
47. Ürünlerde sterilizasyon öncesi mikrobiyolojik bulaşma en az düzeyde olmalıdır. Kullanılan metodun etkinliğine ve pirojen mevcudiyeti riskine bağlı olarak belirlenmiş bir "sterilizasyon öncesi bulaşma limiti" mevcut olmalıdır. Özellikle büyük hacimli enfüzyon sıvıları başta olmak üzere tüm çözeltiler, mümkünse dolumun hemen öncesinde bir mikroorganizma tutucu filtreden süzülmalıdır.
48. Aseptik çalışmanın yürütülmekte olduğu temiz alanda kullanılacak gerekli komponentler, kaplar, ekipman veya herhangi bir başka materyal sterilize edilmeli ve duvara gömülmüş ve sızdırmazlığı sağlanmış çift kapılı sterilizatörlerden geçirilerek içeri alınmalıdır. Bulaşmayı önlediği sonucuna ulaşan bir başka prosedür de aynı amaçla kullanılabilir.
49. Herhangi bir yeni prosedürün etkinliği valide edilmeli ve validasyon düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Proses veya ekipman üzerinde herhangi bir anlamlı değişiklik yapılmışsa validasyon tekrarlanmalıdır.

Sterilizasyon

50. Tüm sterilizasyon prosesleri valide edilmelidir. Uygulanan sterilizasyon metodu halen yürürlükte olan Avrupa Farmakopesi veya benzeri başka bir Farmakopede yazılı değilse veya basit bir sulu veya yağlı solüsyon için kullanılmamışsa özel bir dikkat gösterilmelidir. Pratik ve mümkün olan hallerde seçilecek metod ısı sterilizasyonu olmalıdır. Sterilizasyon prosesi her koşulda ruhsata esas bilgilere ve imalat yetkisine uygun olmalıdır.
51. Herhangi bir sterilizasyon prosesi uygulanmadan önce, onun ürün için uygunluğu, proses edilecek her yükleme tipi için tüm noktalarda istenen sterilizasyon şartlarına ulaşabilme etkinliği gösterilmelidir. Bu iş, planlanmış aralıklarla, en azından yılda bir kez veya ekipmanda anlamlı değişiklikler uygulandığı zamanlarda tekrarlanmalıdır. Sonuçların kayıtları saklanmalıdır.
52. Etkin bir sterilizasyon için materyalin tamamı gereken işleme tabi tutulmalıdır ve proses bunun elde edildiğinden emin olunmasına sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır.
53. Biyolojik indikatörler, sterilizasyonun izlenmesinde yalnızca bir ek metod olarak düşünülmelidir. Bunların kullanılması halinde, bu indikatörlerden materyale mikrobiyal bulaşma olmasını önleyecek kesin önlemler alınmalıdır.
54. Sterilize edilmiş ve sterilize edilmemiş ürünleri birbirinden ayırt edebilecek açık yöntemler mevcut olmalıdır. Ürünleri veya cihaz parçalarını taşıyan her bir sepet, tepsi veya diğer

taşıyıcılar, mutlaka materyalin ismini, seri numarasını ve sterilize edilip edilmediklerini açıkça gösterecek şekilde etiketlenmelidir. Uygulanabilir hallerde bir seri veya alt serinin bir sterilizasyon işleminden geçip geçmediğini gösteren otoklav şeritleri gibi indikatörler kullanılabilir. Ancak bunlar o serinin gerçekten steril olduğunu güvenilir şekilde göstermez.

Isı ile Sterilizasyon

55. Her bir ısı ile sterilizasyon periyodu, skala boyutu uygun olan bir zaman-sıcaklık grafik kağıdı üzerine veya uygun hassasiyet ve doğruluğa sahip bir başka uygun ekipman üzerine kaydedilmelidir. Sıcaklık, yükün veya yüklenmiş kazanın validasyonlar sırasında tespit edilen en soğuk noktasına yerleştirilmiş prob ile ölçülmeli ve tercihen bu prob aynı pozisyona yerleştirilen bağımsız bir sıcaklık probu ile kontrol edilmelidir. Grafik kağıdı veya fotokopisi seri kayıtlarının bir parçasını oluşturmalıdır. Ayrıca, kimyasal ve biyolojik indikatörler de kullanılabilir, ancak bu indikatörler fiziksel kontrollerin yerini almamalıdır.
56. Sterilizasyon periyodunun ölçülmesine başlanmadan önce sterilize edilecek yükün tümünün gereken sıcaklığa ulaşabilmesi için yeterli zaman bırakılmalıdır. Bu bekleme zamanı proses edilecek her yükleme tipi için ayrı ayrı tespit edilmelidir.
57. Isı ile sterilizasyon periyodunda, yüksek sıcaklık safhası tamamlandıktan sonra, sterilize edilmiş yükün soğutma sırasında bulaşmasını önleyecek tedbirler alınmalıdır. Herhangi bir soğutma sıvısı veya gazı ürün ile temas edecekse, bunlar sterilize edilmelidir. Ancak sızıntı yapan herhangi bir kabın kullanım için onaylanmayacağına saptandığı haller istisnadır.

Buhar ile Sterilizasyon (Nemli Isı)

58. Proses, hem basınç hem de ısı kullanarak izlenmelidir. Isı kaydedicisi normal halde ısı kontrol ediciden bağımsız olmalıdır ve aynı zamanda bağımsız bir ısı göstergesi olmalıdır. Sterilizasyon periyodu süresince rutin olarak gösterge okunarak kayıt kağıdındaki değerlerle karşılaştırılmalıdır. Kazanın alt tarafında drenajı olan sterilizatörler için ısı kayıt işleminin tüm sterilizasyon periyodu süresince, bu noktadan da yapılması gerekebilir. Eğer vakum fazı sterilizasyon periyodunun bir parçası ise, kazanda sık sık kaçak testleri yapılmalıdır.
59. Kapalı kaplardaki ürünler hariç olmak üzere, sterilize edilecek materyaller havanın ortamdaki uzaklaştırılmasına ve buharın nüfuz etmesine imkan sağlayacak, fakat sterilizasyon sonrasında tekrar bulaşmayı engelleyecek bir materyal ile sarılmalıdır. Yükleniş olan tüm parçalar gerekli sıcaklıktaki su veya doymuş buhar ile gerekli zaman süresince temas etmelidir.
60. Sterilizasyon için kullanılan buharın uygun kalitede olduğundan ve ürün veya ekipmanın bulaşmasına yol açacak düzeyde katkı maddeleri içermediğinden emin olunmalıdır.

Kuru Isı

61. Kullanılan proseste kabin içinde hava dolaşımı mevcut olmalı, içeriye steril olmayan, havanın girişini önleyecek devamlı bir pozitif basınç sağlanmalıdır. İçeriye verilen hava, mikroorganizma tutucu bir filtreden geçirilmelidir. Bu işlem aynı zamanda ortamdaki pirojenlerin uzaklaştırılması için kullanılacaksa, validasyonunun bir bölümü olarak endotoksinler ile (challenge) testleri yapılması gerekebilir.

Radyasyon ile Sterilizasyon

62. Radyasyon (ışınlama) ile sterilizasyon başlıca ısıya hassas materyal ve ürünlerin

sterilizasyonu için kullanılır. Birçok farmasötik ürün ve bazı ambalajlama materyalleri radyasyona karşı hassastırlar ve dolayısıyla bu metod ancak ürünün üzerinde zarar verici bir etkisi olmadığı deneysel olarak kanıtlandığı takdirde kullanılabilir. Mor ötesi (Ultraviyole) radyasyonu, normalde kabul edilebilir birsterilizasyon metodu değildir.

63. Sterilizasyon prosedürü süresince radyasyonun dozu ölçülmelidir. Bu amaçla, dozun miktarından bağımsız olarak ürünün kendisi tarafından alınan dozu kantitatif olarak ölçebilen doz ölçüm indikatörleri (dozimetre) kullanılmalıdır. Dozimetreler, yükün içerisine yeterli sayıda ve her kabin içinde mutlaka bir dozimetre bulunmasını sağlayacak yakınlıkta yerleştirilmelidir. Plastik dozimetrelerin kullanılması halinde bunlar, kalibrasyonlarının zaman limitleri içerisinde kullanılmalıdır. Dozimetre absorbanları, radyasyona maruz kalmalarını izleyen kısa bir süre içinde okunmalıdır.
64. Ambalajlama (paketlerin) yoğunluğundaki değişimlerin etkilerinin validasyon prosedürleri yürütülürken dikkate alındığından emin olunmalıdır.
65. Materyallere uygulanacak işlem prosedürleri, radyasyona tabi tutulmuş ve tutulmamış materyallerin birbiriyle karıştırılmasını önlemelidir. Her paket radyasyona maruz bırakılıp bırakılmadığını gösteren radyasyona hassas bir indikatör taşınmalıdır.
66. Total radyasyon dozu, önceden belirlenmiş bir zamana yayılarak uygulanmalıdır.

Etilenoksit ile Sterilizasyon

67. Bu metod, sadece başka bir metodun pratik tatbikinin mümkün olmadığı durumlarda uygulanmalıdır. Proses validasyonu sırasında, gaz arındırma işlemi için verilen sürenin ve koşulların, ürünün veya materyalin tipine göre belirlenmiş olan gaz kalıntılarını ve reaksiyon ürünlerini kabul limitlerine kadar azalttığı ve ürün üzerinde hiç bir hasar verici etkisi olmadığı gösterilmelidir.
68. Gaz ile mikrop hücrelerinin doğrudan teması esastır. Kristaller veya kurutulmuş proteinler içerisinde organizmaların kapalı kalmış olmasını önleyecek tedbirler alınmalıdır. Ambalajlama malzemelerinin yapısı ve miktarı prosesi önemli ölçüde etkileyebilir.
69. Gaza maruz bırakılmadan önce materyaller, işlemin gerektirdiği nem ve sıcaklık ile denge noktasına getirilmelidir. Bu işlem için gereken zaman ile sterilizasyon öncesinde geçen sürenin en az düzeyde tutulması gereği bağdaştırılmalıdır.
70. Her sterilizasyon periyodu, uygulanabilen sayıda, yük içerisine dağıtılan test parçaları kullanılarak uygun biyolojik indikatörler ile izlenmelidir. Bu şekilde elde edilen bilgi seri kayıtlarının bir bölümünü oluşturmalıdır.
71. Biyolojik indikatörler, üreticilerin talimatlarına uygun olarak saklanmalı, kullanılmalı ve performansları pozitif kontroller ile denetlenmelidir.
72. Her sterilizasyon periyodu için, bir periyodun tamamlanması için gereken süre boyunca, kabinin basıncı, sıcaklığı ve nemi ile kullanılan gazın konsantrasyonu ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Sterilizasyon periyodu boyunca ölçülen basınç ve sıcaklık değerleri bir grafik kağıdı üzerine yazdırılmalıdır. Bu kayıtlar seri kayıtlarının bir parçasını oluşturmalıdır.
73. Sterilizasyon sonrasında, gaz kalıntılarını ve reaksiyon ürünlerini belirlenmiş düzeye düşürmek amacıyla, yüklenmiş miktar kontrollü bir şekilde ve iyi havalandırılan bir yerde bekletilmelidir. Bu proses valide edilmelidir.

Son Kaplarında Sterilize Edilemeyen Farmasötik Ürünlerin Filtrasyonu

74. Son kap içinde sterilizasyonun uygulanabildiği durumlarda, tek başına filtrasyon yeterli bir metod olarak kabul edilmez. Halen mevcut olan sterilizasyon metodları için buhar sterilizasyonu tercih edilmelidir. Eğer ürün son kabında sterilize edilemiyorsa, çözeltiler ve sıvılar, önceden sterilize edilmiş bir kaba nominal por büyüklüğü 0.22 mikron (veya daha az) olan veya en azından buna eşdeğer mikroorganizma tutma özelliği olan bir steril filtreden süzülebilir. Bu tip filtreler, bakterileri ve mantarları uzaklaştırabilir, fakat tüm virüsleri ve mikoplazmaları tutamaz. Filtrasyon işlemini belirli derecede ısı uygulaması ile destekleme hususu düşünülmelidir.
75. Diğer sterilizasyon metodları ile kıyaslandığında, filtrasyonun kendine özel ek potansiyel riskleri mevcut olduğundan, dolundan hemen önce, ikinci bir mikroorganizma tutucu steril filtreden süzme işlemi yapılması tavsiye edilebilir. Son steril filtrasyon, dolum noktasına mümkün olduğunca en yakın yerde yapılmalıdır.
76. Ortama lif (fiber) veren filtreler kullanılmamalıdır.
77. Filtrelerin kullanımından hemen sonra (ayrıca filtre kullanılmadan önce yapılması da yararlı olabilir) filtre yekpareliği (integrity), 'habbe noktası testi' (bubble point) gibi uygun bir metod ile kontrol edilmelidir.
78. Validasyon sırasında, bilinen hacimdeki bulk çözeltinin filtreden süzülmesi için geçen zaman ile filtrasyon boyunca kullanılacak basınç farkı tespit edilmeli ve bu değerlerden belirgin sapmalar kaydedilmeli ve araştırılmalıdır. Bu kontrollerin sonuçları kaydedilmeli ve seri kayıtlarına eklenmelidir. Böyle bir kullanım valide edilmedikçe, aynı filtre bir çalışma gününden daha fazla sürede kullanılmamalıdır.
79. Filtre, ürünü oluşturan maddeleri ortamdaki ayırarak veya ürüne madde vererek, ürünü etkilememelidir.

Steril Üretimin Tamamlanması

80. Ürün kapları, uygun şekilde valide edilmiş metodlar ile kapatılmalıdır. Uygun prosedürlere göre alınan numunelerde kapama işleminin doğruluğu (integrity) kontrol edilmelidir.
81. Vakum altında kapatılan kaplardan örnek alınmalı ve bu örneklerin, önceden belirlenmiş uygun bir süre sonunda vakumu koruyup korumadıkları kontrol edilmelidir.
82. Doldurulmuş parenteral ürün kapları, tek tek "Optik Kontrol"a tabi tutulmalıdır. Göz ile kontrol yapıldığında, bu inceleme uygun ve kontrollü aydınlatma ve arka alan önünde yapılmalıdır. Göz ile inceleme yapan kişiler gözlük kullanıyorlarsa, gözlükleri ile beraber düzenli olarak göz ve görüş muayenesinden geçmeli ve optik kontrol sırasında sık olarak ara vermelerine izin verilmelidir. Diğer "optik kontrol" metodları kullanıldığında, proses valide edilmeli ve belirli zaman aralıkları ile kullanılan ekipmanın performansı kontrol edilmelidir.

Kalite Kontrol

83. Bitmiş ürüne uygulanan sterilite testi, sterilitenin güvence altına alınmasında kullanılan bir dizi kontrol önleminin sonucusu olarak algılanmalıdır.
84. Sterilite testi için alınan örnekler tüm seriyi temsil edebilmelidir, ancak örnekler arasında özellikle en yüksek bulaşma riskine sahip olan bölümlerden alınmış olanlar bulunmalıdır.

Örneğin;

- a) Aseptik olarak dolumu yapılan ürünlerde, dolumun başlangıcında, sonunda ve dolum işleminin belirgin olarak kesintiye uğramasından sonra da numune alınmalıdır.
- b) Son kaplarında ısı ile sterilize edilen ürünler için, yükün en soğuk olası beklenen bölümünden numune alınmasına dikkat edilmelidir.

85. Enjektabl ürünlerde, Avrupa Farmakopesinin metoduna göre suda, ara üründe ve bitmiş üründe endotoksin izlenmelidir. Her ürün tipi için metod valide edilmelidir. Büyük hacimli infüzyon çözeltilerinde, bitmiş üründe, ruhsata esas bilgilerle belirlenen diğer testlere ek olarak, suda ve yarı mamullerde endotoksin her zaman izlenmelidir. Bir örneğin teste uygun olmadığının belirlenmesi durumunda nedeni araştırılmalı ve gerektiğinde düzeltici önlemler alınmalıdır.

EK 2

BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN ÖRNEK ALINMASI

PRENSİP

Bir serinin sadece küçük bir kısmının alındığı örnekleme işlemi önemli bir işlemdir. Ait olduğu seriyi temsil etmeyen örnekler üzerinde yürütülen testlere dayanılarak geçerli kararlar alınamaz. Dolayısıyla doğru örnek almak, kalite güvencesi sisteminin temel bir parçasıdır.

Not : GMP'nin 6. Bölümünde (6.11'den 6.14'e kadar) örneklemeden bahsedilmektedir. Bu ek rehberler başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinden örnek alınmasına ilişkin ek bilgiler vermektedir.

Personel

1. Örnek alan personel, başlangıçta ve daha sonra sürekli olarak, doğru örnek almaya ilişkin eğitim almalıdır. Bu eğitim şu konuları kapsamalıdır:
 - Örnekleme planları.
 - Yazılı örnekleme talimatları.
 - Örnekleme için kullanılan teknikler ve ekipman.
 - Çapraz bulaşma riskleri.
 - Stabil olmayan ve/veya steril olan maddeler için alınması gereken önlemler.
 - Materyallerin, kapların ve etiketlerin görünüşünün değerlendirilmesi ve bunun önemi.
 - Beklenmeyen veya olağandışı durumların kaydedilmesinin önemi.

Başlangıç Maddeleri

2. Başlangıç maddelerinin bir serisini oluşturan tüm kapların aynı maddeyi içerdiğinden emin olmak, normalde ancak her kaptan ayrı ayrı örnek alınması ve bu örneklerin teşhisinin yapılmasıyla mümkündür. Hiçbir başlangıç maddesi kabının üzerindeki etiketin, o başlangıç maddesini yanlış göstermediğini güvence altına alan valide edilmiş prosedürlerin bulunması koşuluyla, başlangıç maddesi teşhisinin yapılmasıyla mümkündür. Hiçbir başlangıç maddesi kabının üzerindeki etiketin, o başlangıç maddesini yanlış göstermediğini güvence altına alan valide edilmiş prosedürlerin bulunması koşuluyla, başlangıç maddesi kaplarının sadece bir kısmından örnek alınmasına izin verilebilir.

3. Bu validasyonda en az aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Başlangıç maddesi imalatçısının ve satıcısının yapısı ve durumu ile bunların ilaç endüstrisine ilişkin GMP anlayışları.
- Başlangıç maddeleri imalatçısının kalite güvencesi sistemleri.
- Başlangıç maddelerinin üretildiği ve kontrol edildiği imalat koşulları.
- Başlangıç maddesinin ve onların kullanılacağı farmasötik ürünün yapısı.

Bu sistem altında valide edilmiş bir talimatla, başlangıç maddelerinin gelişinde her kabın tek tek tanımlama testine tabi tutulmaması, aşağıda belirtilen durumlar için kabul edilebilir:

- Tek ürün üreten imalatçı veya fabrikadan gelen başlangıç maddeleri.
- Doğrudan imalatçıdan gelen başlangıç maddeleri; Satın alan tarafından kalite güvencesi sistemi, müstahzar imalatçısı veya bu işle resmen görevlendirilmiş bir kuruluşça düzenli olarak denetlenen ve güvenilir bir geçmişi olan imalatçıların mühürlü kaplarında gelen başlangıç maddeleri.

Aşağıdaki durumlarda bir tanımlama prosedürünün tatminkar düzeyde valide edilebilmesi ihtimal dahilinde değildir:

- Üreticisi bilinmeyen veya denetlenmeyen ve komisyoncular gibi aracılardan sağlanan başlangıç maddeleri.
- Parenteral ürünlerde kullanılacak başlangıç maddeleri. Ancak, son kabında sterilize edilmeyen ve/veya aseptik işlemlerle üretilen parenteral ürünlerin başlangıç maddelerinin her kabını tanımlama testi, üretimin uygun bir kademesinde yapılabilir. Bu tür örnekleme ve tanımlama işlemi de valide edilmiş yazılı bir prosedüre göre yapılmalıdır.

4. Bir başlangıç maddesi serisinin kalitesi hakkında, seriyi temsil eden örneklerin alınması ve test edilmesi ile karar verilebilir. Bu amaçla tanımlama testi için alınan örnekler kullanılabilir.

Seriyi temsil edebilecek örneklerin hazırlanması amacıyla alınacak örnek sayısı istatistiksel olarak belirlenmeli ve örnek alma planında belirtilmelidir. Bir karışım örneği hazırlamak için alınacak ayrı ayrı örnek sayısı, maddenin yapısı ve satıcı hakkında bilgiler ve karışım örneğinin homojenitesi dikkate alınarak belirlenmelidir.

Ambalaj Malzemesi

5. Ambalaj malzemelerine ilişkin örnekleme planı en az şu hususları dikkate alınmalıdır: Gelen

miktar, gereken kalite düzeyi, malzemenin yapısı (örneğin primer ve/veya basılı ambalaj malzemesi), üretim metodları ve denetimlere dayalı olarak ambalaj malzemesi üreticisinin kalite güvencesi sistemine ilişkin elde edilmiş bilgiler. Alınacak örnek sayısı istatistiksel olarak belirlenmeli ve örnekleme planında belirtilmelidir.

EK 3

İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BAŞINÇLI VE ÖLÇÜMLENMİŞ DOZDA AEROSOL PREPARATLARIN İMALATI

PRENSİP

İnhalasyon yoluyla kullanılan ve ölçümleme (dozaj) valfı bulunan basınçlı aerosollerin imalatı, bu farmasötik formun kendisine has yapısından dolayı özel ilgi gerektirir. Bu tip ürünlerin imalatı mikrobiyal ve partiküler bulaşmayı en az düzeyde tutacak koşullarda yapılmalıdır. Valf parçalarının kalitelerinin garanti altına alınması, ayrıca süspansiyonlar söz konusu ise süspansiyonun uniformitesi (tekdüzeliği) özel önem taşır.

Not: Ölçümlenmiş dozda aerosol imalatı, GMP kurallarına göre ve uygulanabilir olduğu takdirde diğer ek kılavuzlara göre yapılmalıdır. Bu kılavuz, bu imalata ait özel konuları vurgulamaktadır.

Genel Hususlar

1. Halen, yaygın olarak imalat ve dolum metodu mevcuttur. Bunlar;
 - a) İki kademeli (basınçlı dolum) sistem : Etken madde, yüksek kaynama noktalı bir itici gaz içerisinde süspande edilir, doz kap içine doldurulur, valf kap üzerine geçirilir ve sıvanır.

Düşük kaynama noktalı sürükleyici gaz, valf ucundan içeri enjekte edilerek, bitmiş ürün elde edilir. Buharlaşma kayıplarını azaltmak için, etken maddenin itici gaz içindeki süspansiyonu soğukta muhafaza edilir.
 - b) Tek kademeli (soğukta dolum) sistemi : Etken madde, itici gazlar karışımı içerisinde süspande edilir ve yüksek basınç ve/veya soğukta muhafaza edilir. Ardından süspansiyon bir kerede doğrudan kabına doldurulur.

Tesisler ve Ekipman

2. Üretim ve dolum mümkün olduğunca kapalı bir sistemde yürütülmelidir.
3. Ürün veya temiz komponentlerin dış ortama maruz kaldığı durumlarda, alana filtre edilmiş hava verilmelidir. Bu alan en azından D sınıfında olmalı ve hava kilitleri içinden geçerek alana girilmelidir.

Üretim ve Kalite Kontrol

4. Aerosollerini dozlama valfleri, birçok farmasötik komponentten daha karmaşık bir mühendislik işlemi gerektiren parçalardır. Dolayısıyla, spesifikasyonları, örnekleme ve test yöntemleri bu karmaşıklığa uygun olmalıdır. Valf imalatçısının kalite güvencesi sisteminin denetlenmesi özel önem taşır.

5. Tüm akışkanlar (örneğin: sıvı veya gaz halinde iticiler), 0,2 mikrondan daha büyük partikülleri ortamdan ayıracak bir filtreden süzülmalıdır. Dolumdan hemen önce ilave bir filtrasyon yapılması arzu edilir.
6. Kaplar ve valfler, kaydırıcılar gibi üretime yardımcı maddelerle veya mikroplarla bulaşma olmadığından emin olunmasını sağlayacak, valide edilmiş yöntemlerle temizlenmelidir. Temizlik sonrası, valfler temiz ve kapalı kaplarda muhafaza edilmeli ve izleyen işlemler sırasında (örneğin örnek almak gibi) bunların herhangi bir bulaşmaya maruz kalmalarını önlemeye yönelik tedbirler alınmalıdır. Aerosol kapları, dolum hatlarına temiz koşullarda verilmeli veya dolumun hemen öncesinde, hat üzerinde temizlenmelidir.
7. Tüm dolum işlemi boyunca, dolum noktasındaki süspansiyonun tekdüze oluşunu sağlayacak önlemler alınmalıdır.
8. İki kademeli dolum prosesi kullanıldığında, doğru bileşimde bir ürün elde etmek amacıyla, her iki dolum kademesinde de, doğru ağırlıkta dolum yapılması gereklidir. Bu amaçla, her safhada % 100 ağırlık kontrolü yapılması önerilir.
9. Dolum sırasında, istenmeyen sızıntıların (kaçakların) olmadığı kontrol edilmelidir. Sızıntı testleri, mikrobiyal bulaşmaya veya bakiye neme neden olmayacak şekilde yapılmalıdır.

EK 4

SIVILAR, KREMLER VE POMADLARIN İMALATI

PRENSİP

Sıvılar, kremler ve pomadlar, imalat sırasında özellikle mikrobiyal ve diğer bulaşmalara elverişli olabilir. Dolayısıyla, herhangi bir bulaşmayı önlemek amacıyla özel önlemler alınmalıdır.

Not : Sıvı, krem ve pomadların imalatı, yönetmelikte açıklanan GMP kurallarına ve uygulanabilir olduğu takdirde, diğer ek kılavuzlara göre yapılmalıdır. Bu kılavuz, bu imalata özel konuları vurgulamaktadır.

Tesisler ve Ekipman

1. Ürünü bulaşmadan korumak amacıyla, proses ve aktarma işlemlerinde kapalı sistemlerin kullanılması tavsiye edilir. Ürünün ve temiz açık kapların ortama açık olduğu üretim alanları normalde filtre edilmiş havayla etkin biçimde havalandırılmalıdır.
2. Tanklar, kaplar, boru tesisatı ve pompalar, kolaylıkla temizlenebilecek ve gerektiğinde sanitize edilebilecek şekilde tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir. Özellikle, ekipman tasarımı, artıkların birikerek mikrobiyal üremeyi teşvik edebilecek ölü noktaları veya yerleri en az düzeyde içerecek şekilde yapılmalıdır.
3. Cam malzemenin kullanılması mümkün olan yerlerde önlenmelidir. Ürün ile temas eden parçaların yüksek kalitede paslanmaz çelikten olması genelde tercih edilir.

Üretim

4. Üretimde kullanılan suyun kimyasal ve mikrobiyolojik kalitesi belirlenmeli ve izlenmelidir. Mikrobiyolojik üreme riskini önlemek amacıyla, su sistemlerinin bakımına dikkat gösterilmelidir. Su sistemleri herhangi bir kimyasal yolla sanitize edilmişse, valide edilmiş bir

yıkama prosedürü uygulanarak sanitizasyon maddesinin etkin biçimde ortamdan uzaklaştırılması sağlanmalıdır.

5. Tankerlerle gelen bulk materyallerin kalitesi, bulk depolama tanklarına aktarılmadan önce kontrol edilmelidir.
6. Materyallerin, borular vasıtasıyla aktarılırken doğru hedeflere gönderildiğindenemin olunması için gerekli dikkat sarfedilmelidir.
7. Ürünlerin ve temiz kapların ortama açık olduğu alanlara, mukavva fıçı veya tahta palet gibi lif veya diğer bulaştırıcıları çevresine yayan malzeme sokulmamalıdır.
8. Dolum sırasında, karışımların, süspansiyonları, v.b ürünlerin homojenitesinin muhafaza edilmesine dikkat gösterilmelidir. Karıştırma ve dolum işlemleri valide edilmelidir. Dolum işleminin başında, sonunda ve duraklamalardan sonra homojenitenin devam ettiğinden emin olmak için özel bir dikkat sarfedilmelidir.
9. Bitmiş ürünün hemen ambalajlanmadığı durumlarda, azami saklama süresi ve saklama koşulları belirlenmeli ve bunlara uyulmalıdır.

EK 5

BİLGİSAYARLI SİSTEMLER

PRENSİP

Bilgisayarlı sistemlerin, depolama, dağıtım ve kalite kontrol dahil imalat sistemlerinde devreye girmesi, bu kılavuzun başka bölümlerinde verilen prensiplerin dikkate alınması gerekliliğini değiştirmez. Elle yürütülen bir işlemin yerine geçen bilgisayarlı bir sistemde, ürün kalitesinde ve kalite güvencesinde bir azalma sonucu doğmamalıdır. Operatörlerin işleme katılımının azaltılmasına bağlı olarak, önceki sistemin uğrayacağı kayıplara ilişkin ortaya çıkabilecek riskler dikkate alınmalıdır.

Personel

1. Kilit personel ile bilgisayarlı sistemleri çalıştıran kişiler arasında çok yakın bir işbirliği olması gerekmektedir. Sorumluluk taşıyan bireyler, kendi sorumluluk alanları içerisinde, bilgisayarlı sistemlerin yönetim ve kullanımı ile ilgili uygun eğitim almalıdırlar. Bu husus, bilgisayarlı sistemlerin tasarımı, validasyonu, kurulması ve çalışmasına ilişkin uygun deneyimin mevcut olması ve bundan yararlandırılmasını da kapsamalıdır.

Validasyon

2. Yapılması gereken validasyonunun kapsamı, sistemin hangi amaçla kullanılacağı, ileriye dönük (prospektif) veya geriye dönük (retrospektif) olup olmadığı veya yeni elemanların bu sisteme iştirak ettirilip ettirilmeyeceği gibi faktörlere bağlıdır. Validasyon, bir bilgisayar sisteminin tüm yaşam süresinin bir parçası olarak algılanmalıdır. Bu dönem, planlama, spesifikasyon, programlama, test etme, devreye alma, dokümantasyon, işletim, izleme ve değişim safhalarını içerir.

Sistem

3. Ekipmanın, dış etmenlerin sistemi etkilemeyeceği, uygun koşullarda bir ortama yerleştirilmesine dikkat edilmelidir.

4. Sistemin detaylı ve yazılı bir açıklaması, uygulanabilir hallerde şemasını da ihtiva edecek şekilde hazırlanmalı ve bu açıklama güncel tutulmalıdır. Bu açıklama, prensipleri, amaçları emniyet önlemlerini, sistemin kapsamını, bilgisayarın kullanılış yolunun temel özelliklerini ve diğer sistemler ve prosedürler ile birbirlerini nasıl etkilediğini kapsamalıdır.
5. Yazılım, bir bilgisayar sisteminin kritik bir parçasıdır. Böyle bir yazılımın kullanıcı durumundaki kişi, yazılımın bir "kalite güvencesi sistemine" uygun olarak hazırlandığından emin olmak için tüm uygun önlemleri almalıdır.
6. Uygulanabilir hallerde, sistemde verilerin doğru bir şekilde girişini ve doğru biçimde işlenmesini denetlemek amacıyla yerleştirilmiş iç (built-in) kontroller mevcut olmalıdır.
7. Bilgisayar kullanılan bir sistemin uygulanmasına başlamadan önce, sistemin arzu edilen sonuçların elde edilmesine yeterli olduğu geniş bir şekilde test edilmeli ve kanıtlanmalıdır. Bilgisayarlı sistem, bir manuel sistemin yerini alacak ise, validasyonun ve test etmenin bir parçası olarak, bir süre için her iki sistem paralel olarak çalıştırılmalıdır.
8. Veriler, bu işi yapmaya yetkili kişilerce girilmeli veya tamamlanmalıdır. Yetkisiz kişilerin veri girmesini engellemek amacıyla kullanılan uygun metodlar arasında, anahtarlar, giriş kartları, kişisel şifreler ve bilgisayar terminallerine ulaşımın kısıtlanması gibi yöntemler yer almaktadır. Kişisel şifrelerin değiştirilmesi de dahil olmak üzere, veri girişi ve veri değiştirme için yetki verilmesi, iptali ve değiştirilmesi için belirlenmiş talimatlar bulunmalıdır. Yetkili olmayan kişilerin sisteme girmeye teşebbüs etmeleri durumunu kaydetme imkanı veren sistemlerin bulunması da dikkate alınmalıdır.
9. Kritik bir yerinin elle girişi sırasında (örneğin tartım sırasında bir maddenin ağırlığının ve seri numarasının girilmesi gibi), gerçekleştirilen kaydın doğruluğunu kontrol edecek bir kontrol mevcut olmalıdır. Bu kontrol, ikinci bir operatör veya valide edilmiş elektronik usullerle yapılabilir.
10. Sistem, kritik verilerin girişini yapan veya bunu doğrulayan operatörlerin kimliğini kaydetmelidir. Girilmiş verilere ekleme yapma yetkisi, sadece bu amaçla yetkilendirilmiş kişilerle sınırlandırılmalıdır. Kritik verilerin girilmesine ilişkin herhangi bir değişiklik onaylanmış olmalı ve değişiklik sebepleri kaydedilmelidir. Tüm veri girişlerini ve ilavelerini tam olarak kaydeden sistemler kurulması hususu dikkate alınmalıdır.
11. Bir sistemde veya bilgisayar programında yapılacak değişiklikler, validasyon, kontrol, onaylama ve değişikliğin uygulanması hususlarındaki açıklamaları da içeren belirlenmiş bir prosedüre bağlı kalınarak yapılmalıdır. Böyle bir değişiklik, söz konusu sistemin, değişiklikle ilgili kısmından sorulu olan kişi ile mutabakata varılarak yapılmalı ve değişiklik kaydedilmelidir. Her belirgin değişiklik valide edilmelidir.
12. Kalite denetimi amacıyla, elektronik olarak saklanmış verilerin okunaklı basılı kopyalarını almak mümkün olmalıdır.
13. Veriler, kasıtlı olarak veya kazayla meydana gelebilecek hasarlara karşı, fiziksel veya elektronik vasıtalar ile rehberdeki 4.9 no.lu madde gereğince korunmalıdır. Saklanan verilere ulaşılabilirlik, verilerin dayanaklılığı ve doğruluğu kontrol edilmelidir. Eğer bilgisayar ekipmanında veya programlarda bir değişiklik yapılması isteniyorsa, yukarıda bahsedilen kontroller, kullanılan saklama ortamına uygulanabilir sıklıkta yapılmalıdır.
14. Veriler düzenli aralıklar ile kopyalama (backing-up) yapılarak korunmalıdır. Kopyalanmış bilgi ayrı ve güvenli bir yerde, gerektiği kadar uzun sürede saklanmalıdır.

15. Herhangi bir arıza halinde de çalıştırılması gereken sistemler için uygun alternatif düzenlemeler mevcut olmalıdır. Alternatif düzenlemelerin hizmete girmesi için gereken süre, bu düzenlemelerin olası kullanım aciliyetine bağlı olmalıdır. Örneğin, bir geri çekmeyi mümkün kılacak gerekli bilgiler, kısa bir süre içerisinde sağlanabilmelidir.
16. Sistemin bozulması veya arızalanması halinde izlenecek prosedürler belirlenmiş ve valide edilmiş olmalıdır. Herhangi bir arıza ve yapılan düzeltici işlemler kaydedilmelidir.
17. Hataları kaydeden, analiz eden ve düzeltici işlemlerin yapılmasına imkan veren bir prosedür hazırlanmalıdır
18. Eğer bilgisayar hizmetleri bir dış firma tarafından veriliyorsa, bu dış firmanın sorumlulukları hakkında açık ifadelerin yer aldığı resmi bir anlaşma yapılmalıdır (Bakınız Bölüm 7).
19. Ürünlerin satış veya sevk için serbest bırakılması bilgisayarlı bir sistem kullanılarak yapılıyorsa, bu sistem sadece yetkili kişinin serileri serbest bırakmasına imkan vermeli ve serileri serbest bırakan kişinin kimliği açık şekilde tanımlanmalı, kaydedilmelidir

EK 6

RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI

PRENSİP

Radyofarmasötiklerin imalatı ve hazırlanması potansiyel olarak tehlikelidir. Risk seviyesi yayılan radyasyonun tipine ve radyoaktif izotopların yarı ömürlerine bağlıdır. Çapraz bulaşmanın ve radyonüklid bulaşıkların birikmesinin önlenmesine, atıkların elden çıkarılmasına özel dikkat sarfedilmelidir. Birçok radyofarmasötiğin üretimi sık sık yapılan küçük ölçekteki serileri için özel itina gösterilmesi gerekebilir. Kısa yarı ömürleri nedeniyle bazı radyofarmasötikler, belli kalite kontrol testlerinin tamamlanmasından önce serbest bırakılırlar. Bu durumda kalite güvencesi sisteminin etkinliği ve bunun devamlı gözetilmesi özellikle önem kazanır.

Not : Radyofarmasötiklerin imalatı, bu ek kılavuzda ve gerekli hallerde steril preparatlara ilişkin olan kılavuz gibi diğer ek kılavuzlarla açıklanan "İyi İmalat Uygulamaları" na uygun olarak yapılmalıdır. Bununla birlikte bazı hususlar, radyoaktif ürünlerin hazırlık işlemlerine özgü olup, bu ek kılavuzlarda değiştirilerek veya daha detaylı halde yer almaktadırlar. Bu imalat, konuyla ilgili diğer ulusal kuralların yanısıra, toplumun ve çalışanların iyonize edici radyasyondan korunmasına ilişkin temel standartları ortaya koyan EURATOM direktiflerine uygun olarak yapılmak zorundadır.

Personel

1. Radyoaktif ürünlerin üretildiği alanlarda istihdam edilmiş tüm personel (temizlik ve bakım elemanları da dahil olmak üzere), bu sınıf ürünler için özel ve ilave bir eğitim almalıdır. Özellikle, personele radyasyondan korunma hususunda detaylı bilgi ve uygun eğitim verilmelidir.

Tesisler ve Ekipman

2. Radyoaktif ürünler, bu iş için ayrılmış ve kendi içinde kapalı (dış ortamdan izole edilmiş) tesislerle depolanmalı, işlenmeli, ambalajlanmalı ve kontrol edilmelidir. İmalat işlemleri için kullanılan ekipman, sadece radyofarmasötikler için ayrılmış olmalıdır.

3. Ürünlerin dış ortamla temas ettiği yerlerde, radyoaktivitenin muhafaza edilmesi için, hava basıncını çevre alanlara göre daha düşük tutmak gerekebilir. Ancak yine de, ürünü çevresel bulaşmadan korumak gereklidir.
4. Steril ürünlerde, ürünlerin ve ürün kaplarının ortama açık olduğu çalışma alanları, steril ürünler için verilen rehberde açıklanan çevre koşullarına uygun olmalıdır. Bu uyum, çalışma yerlerine laminar akımlı, HEPA filtreden süzölmüş hava verilecek ve giriş noktalarına hava kilidi yerleştirilerek sağlanabilir. Total muhafazalı çalışma yerleri, bu koşullara uyabilir. Bu yerler en azından D sınıfındaki bir çevrede yermalıdır.
5. Radyoaktif ürünlerin işlem gördüğü alanlardan geri dönen hava, tekrar sirküle ettirilmemelidir. Hava çıkışları, radyoaktif partiküller ve gazlardan dolayı meydana gelecek çevresel bulaşmayı önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Örneğin, hava çıkış fanının çalışmadığı durumda, hava çıkış kanallarından temiz alanlara hava girişini engelleyecek bir sistem bulunmalıdır.

Üretim

6. Çapraz bulaşma ve karışıklık riskini en aza indirmek için, değişik radyoaktif ürünlerin aynı çalışma yerlerinde ve aynı zamanda üretilmesi önlenmelidir.
7. Proses validasyonu, inproses kontroller ve proses parametrelerinin ve çevrenin izlenmesi, bir seri veya ürün için testler tamamlanmadan önce kabul veya red kararı alınması gereken hallerde hayati önem arzeder.

Kalite Kontrol

8. Bir ürünün, tüm testleri tamamlanmadan sevk edilmesi gereken haller, o serinin uygunluğuna ilişkin olarak yetkili kişinin, kayıtlara geçmiş resmi bir karar vermesi gerekliliğini ortadan kaldırmaz. Bu durumda, bir ürünün serbest bırakılmasından önce dikkate alınması gereken tüm üretim ve kalite kontrol verilerini detaylı olarak içeren, yazılı bir prosedür mevcut olmalıdır. Ürün sevk edildikten sonra tatminkar olmayan test sonuçlarının elde edilmesi durumunda, yetkili kişi tarafından izlenecek önlemleri açıklayan bir prosedür de bulunmalıdır.
9. Ruhsatname dosyasında aksi belirtilmemişse, her seriye ait referans örnekler saklanmalıdır.

Dağıtım ve Geri Çekme

10. Ürünlerin detaylı dağıtım kayıtları tutulmalı ve hatalı radyofarmasötiklerin kullanımını durdurmaya yönelik önlemleri açıklayan prosedürler mevcut olmalıdır. Geri çekme işlemlerinin kısa bir zaman içerisinde gerçekleştirildiği kanıtlanmalıdır.

EK 7

BEŞERİ BİYOLOJİK FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATI

KAPSAM

Biyolojik kaynaklı farmasötik ürünlerin imalatında kullanılan metodlar, uygun yasal denetlemenin oluşturulmasında kritik bir faktördür. Dolayısıyla biyolojik farmasötik ürünler, çoğunlukla imalat metodlarına göre tanımlanabilir. Aşağıdaki imalat metodlarına göre hazırlanan biyolojik kaynaklı farmasötik ürünler, bu ek kapsamına girecektir:

- a) r-DNA teknikleriyle elde edilenler hariç, tüm mikrop kültürleri,
- b) Rekombinant DNA veya hibridoma teknikleri ile elde edilenler de dahil olmak üzere, tüm mikrop ve hücre kültürleri,
- c) Biyolojik dokulardan ekstre edilenler,
- d) Embriyoda veya hayvanlarda üretilen canlı ajanlar,

(a kategorisindeki ürünlere, bu kılavuzda yer alan tüm prensipler uygulanamayabilir).

Not : Bu kılavuz hazırlanırken, Dünya Sağlık Örgütü'nün imalat tesisleri ve kontrol laboratuvarları için öngördüğü genel gereklilikler yeterince dikkate alınmıştır.

Bu kılavuz, özel biyolojik ürün sınıfları için düzenlenmiş detaylı koşulları içermez.

PRENSİP

Ürünlerin ve imalat işlemlerinin tabiatından dolayı, biyolojik farmasötik ürünlerin imalatı, kendine has belirli hususlar taşır. Biyolojik farmasötik ürünlerin imalat, kontrol ve kullanım şekil, bazı önlemlerin alınmasını gerekli kılar.

Yüksek düzeyde kararlılık sağlayabilen fiziksel ve kimyasal teknikler kullanılarak üretilen geleneksel farmasötik ürünlerden farklı olarak, biyolojik farmasötik ürünlerin üretimi, hücre kültürü yapılması veya canlı organizmalardan madde ekstraksiyonu gibi biyoloji k işlemleri ve materyalleri içerir. Bu biyolojik işlemler, doğal değişkenlikler gösterebilir ve dolayısıyla yan ürünlerin türleri ve yapısı farklı olabilir. Buna ilaveten, bu çoğaltma proseslerinde kullanılan materyaller, mikrobiyal bulaştırıcıların üremesi için uygun ortamlar sağlarlar.

Biyolojik farmasötik ürünlerin kontrolleri, genellikle fiziko-kimyasal tayinlere kıyasla daha büyük sapmalar gösteren biyolojik analiz tekniklerini içerir. Dolayısıyla biyolojik farmasötik ürünlerin imalatında, inproses kontroller büyük bir önem taşır.

Biyolojik farmasötik ürünlerin kendilerine has özellikleri, GMP kurallarının dikkatle yorumlanmasını gerekli kılmaktadır ve bu ekin hazırlanmasında bu husus dikkate alınmıştır.

Personel

1. Biyolojik farmasötik ürünlerin imal edildiği alanlarda istihdam edilen tüm personel (temizlik, bakım ve kalite kontrol ile ilgilenenler de dahil), imal edilen ürünlere ve yaptıkları işlere ilişkin özelleştirilmiş eğitim almalıdırlar. Personele ilgili bilgiler, hijyen ve mikrobiyoloji hakkında eğitim verilmelidir.
2. Üretim ve kalite kontrolden sorumlu kişilerin, bakteriyoloji, biyoloji, biyometri, kimya, tıp eczacılık, farmakoloji, viroloji, immünoloji ve veteriner hekimlik gibi ilgili bilimsel disiplinlerde yeterli temeli olmasının yanısıra, proses için yönetim fonksiyonlarını yerine getirebilecek yeterli pratik deneyimi de mevcut olmalıdır.
3. Ürün emniyeti için, personelin bağışıklık durumunun dikkate alınması gerekebilir. Üretim, bakım, test ve hayvan bakımında çalışan personel (ve teftiş personeli), gerekli durumlarda, spesifik aşılardan korunmalı ve düzenli olarak sağlık kontrolünden geçirilmelidir. Personelin enfeksiyöz ajanlar, kuvvetli toksinler ve allerjenlere maruz kalma probleminin ötesinde, bir üretim serisinin enfeksiyöz ajanlarla bulaşma riskini de önlemek gerekir. Ziyaretçiler genelde üretim alanlarından uzak tutulmalıdır.
3. Bağışıklık durumu ürünün kalitesini ters yönde etkileyebilecek derecede değişen personelin üretim alanlarında çalışması engellenmelidir. BCG aşısı ve Tüberkülin ürünlerinin

üretimi, bağışıklık durumları düzenli olarak kontrol edilen veya göğüs röntgeni ile dikkatle izlenen personel ile sınırlı tutulmalıdır.

5. Bir çalışma günü boyunca, personelin canlı organizmalara veya hayvanlara maruz kalmaları mümkün olan alanlardan, diğer ürünlerin veya başka organizmaların işlem gördüğü alanlara geçişi önlenmelidir. Eğer böyle bir geçiş önlenemiyorsa, kıyafet ve ayakkabıların değiştirilmesi ve gerektiği takdirde duş alınması gibi açıkça tarif edilmiş dekontaminasyon önlemlerine, bu tür üretimlerde çalışan personel tarafından uyulmalıdır.

Tesis ve Ekipman

6. Üretim tesislerinin partiküler ve mikrobiyal bulaşması ile ilgili çevre kontrolünün derecesi, hammaddelerin bulaşma düzeyi ve bu düzeyin bitmiş üründeki riski de hesaba katılarak, ürün ve üretim kademesine göre adapte edilmelidir.
7. Özellikle canlı organizmaların kullanıldığı imalat safhalarında, biyolojik farmasötik ürünler arasında söz konusu olan çapraz bulaşma riski nedeniyle, tahsis edilmiş tesis ve ekipman kullanımı, kampanya tipi üretim yapmak ve kapalı sistemler kullanmak gibi, tesis ve ekipmana yönelik ilave ek önlemler almak gerekebilir. Ürün yapısının yanısıra, kullanılan ekipman da çapraz bulaşmayı önlemek amacıyla yapılacak ayırmanın derecesini belirler.
8. Prensipten olarak, BCG aşısı üretiminde ve tüberkülin ürünleri için canlı organizma işlenmesinde, sadece bu işe ayrılmış tesisler kullanılmalıdır.
9. İnaktivasyon işlemi tamamlanıncaya kadar, Bacillus anthracis, clostridium botulinum ve clostridium tetani ile yapılan işlemler ayrı tesislerde gerçekleştirilmelidir.
10. Spor oluşturan diğer organizmalar için de, tahsis edilmiş tesis içerisinde aynı anda birden çok ürünün işlem görmemesi şartıyla, kampanya tipi üretim yapılması kabul edilebilir.
11. Monoklonal antikorlar ve r-DNA teknikleri kullanılarak hazırlanan ürünler için, aynı alan içinde kapalı biyofermantör sistemler kullanılarak aynı zamanda üretim yapılması kabul edilebilir.
12. Mahsul toplama sonrasındaki işlem kademeleri, çapraz bulaşmayı önleyecek yeterli önlemler alınması şartıyla, aynı üretim alanında, aynı zamanda yürütülebilir. Ölü aşılarda ve toksoidler için bu şekilde paralel çalışma, sadece kültürün inaktivasyonundan ve zehirsizleştirme (detoksifikasyon) işleminden sonra yapılmalıdır.
13. Steril ürünlerin işlenmesinde pozitif basınçlı alanlar kullanılmalıdır. Ancak çevreye bulaşmanın önlenmesi için, patojenlere maruz kalınan noktalarda yer alan alanlarda negatif basınç bulunması kabul edilebilir. Patojenlerin aseptik olarak işlenmesi amacıyla negatif basınçlı alanların veya emniyet kabinlerinin kullanıldığı durumlarda, bu kabin veya alanlar pozitif basınçlı bir steril bölge ile çevrilmelidir.
14. Hava filtrasyon üniteleri, ilgili proses alanına özel olmalı ve canlı patojenik organizmaların muamele gördüğü alanlardan çıkan hava, tekrar dolaşıma verilmemelidir.
15. Üretim alanları ve ekipmanın yerleşimi ve tasarımı, temizlik ve dekontaminasyon (örneğin, gazlama ile) işlemlerinin etkin biçimde yapılabilmesine olanak sağlanmalıdır. Temizlik ve dekontaminasyon prosedürlerinin yeterliliği valide edilmelidir.
16. Canlı organizmaların işlenmesi sırasında kullanılan ekipman, işlem sırasında kültürleri saf ve dış kaynaklardan bulaşmayacak halde muhafaza edecek şekilde tasarlanmalıdır.
17. Boru sistemleri, vanalar ve hava çıkış (vent) filtreleri, temizlik ve sterilizasyon işlemlerini

kolaylaştıracak şekilde tasarlanmalıdır. “Yerinde temizlenen” veya “Yerinde sterilize edilen” sistemlerin kullanımı teşvik edilmelidir. Fermentasyon kapları üzerinde bulunan vanalar, tümüyle buhar ile sterilize edilebilir olmalıdır. Hava çıkış filtreleri hidrofobik özellikte olmalı ve öngörülen ömürleri valide edilmelidir.

18. Primer muhafaza sistemleri, sızıntı riski taşımayacak şekilde tasarlanmalı ve bu husus test edilerek gösterilmelidir.
19. Patojenik mikroorganizmaları taşıyabilme olasılığı olan sıvı atıkları, etkin biçimde dekontamine edilmelidir.
20. Biyolojik ürünlerin ve işlemlerin değişkenliğinden dolayı bazı katkı maddeleri ve yardımcı maddelerin (Örneğin tampon maddeler) üretim sırasında ölçülmesi veya tartılması gereklidir. Bu durumlarda, üretim alanında bu maddelerin küçük miktarlarda stokları bulundurulabilir.

Hayvan Barınakları ve Bakımı

21. Bir kısım biyolojik ürünlerin imalatı için hayvanlar kullanılmaktadır. Örneğin polio aşısı için maymunlar, yılan antivenomları için atlar ve keçiler, kuduz aşısı için tavşanlar, fareler ve hamsterler ve serum gonadotropin için atlar gibi. Buna ek olarak, çoğu serum ve aşının kalite kontrolünde de hayvanlar kullanılmaktadır. Boğmaca aşısı için fareler, pirojenite testi için tavşanlar, BCG aşısı için kobaylar gibi.
22. Biyolojik ürünlerin üretiminde ve kontrolünde kullanılan hayvanlara ait barınaklar, üretim ve kontrol alanlarından ayrılmalıdır. Bazı başlangıç maddelerinin türetilmesi için kullanılan kalite kontrol ve emniyet testlerinde kullanılan hayvanların sağlık durumları izlenmeli ve kaydedilmelidir. Bu tür alanlarda çalışan personel için özel kıyafet ve kıyafet değiştirme yeri sağlanmalıdır. Biyolojik farmasötik ürünlerin üretiminde ve kalite kontrolünde maymunların kullanıldığı durumlarda, Dünya Sağlık Örgütü'nün biyolojik maddelere ilişkin geçerli kurallarında (No. 7) yer alan gereklilikler dikkate alınmalıdır.

Dokümantasyon

23. Biyolojik başlangıç maddelerinin spesifikasyonlarında, kaynak, menşei, imalat metodu ve özellikle mikrobiyolojik kontroller olmak üzere uygulanan kontrollere ilişkin ek dokümantasyona ihtiyaç duyulabilir.
24. Ara ürün ve bulk haldeki biyolojik farmasötik ürünlere ilişkin spesifikasyonların rutin olarak bulunması gerekir.

Üretim

Başlangıç Maddeleri

25. Başlangıç maddelerinin kaynağı, menşei ve uygunluğu açıkça tanımlanmalıdır. Yapılması gerekli olan testlerin uzun zaman aldığı durumlarda, test sonuçları alınmadan önce başlangıç maddelerinin prosesine izin verilebilir. Bu durumlarda bitmiş ürün serbest bırakılması, bu testlerin tatminkar sonuçlar vermesine bağlıdır.
26. Başlangıç maddelerinin sterilize edilmesi gereken durumlarda sterilizasyon işlemi, mümkünse ısı ile yürütülmelidir. Gerekli yerlerde, biyolojik materyellerin inaktivasyonu için diğer uygun metodlar da (radyasyon gibi) kullanılabilir.

Tohum Lot ve Hücre Bankası Sistemi

27. Nesil sayısının çoğaltılmasından veya tekrarlanan alt kültürlerden kaynaklanacak

istenmeyen özellik sapmalarını önlemek amacıyla, mikrobiyal kültürler ve hayvanda veya embriyo içerisinde hücre kültürü yoluyla elde edilen biyolojik farmasötik ürünlerin üretimi, bir ana (master) ve çalışma tohum lotu ve/veya hücre bankası sistemine dayandırılarak yapılmalıdır.

28. Tohum lot veya hücre bankası ile bitmiş ürün arasındaki nesil sayısı (çiftlenmeler, geçişler) ruhsatname dosyasına uygun olmalıdır. Proses boyutunun büyütülmesi, bu temel ilişkiyi değiştirmemelidir.
29. Tohum lotlar ve hücre bankaları, bulaştırıcılar açısından yeterli olarak tanımlanmalı (karakterize edilmeli) ve test edilmelidir. Bunların kullanım için uygunluğu, peşpeşe gelen ürün serilerinin karakteristikleri ve kalitesi ile ispat edilmiş olmalıdır. Tohum lotları ve hücre bankaları, bulaşma veya başkalaşma riskini en alt düzeyde tutacak şekilde oluşturulmalı, saklanmalı ve kullanılmalıdır.
30. Tohum lotunu, hücre bankasını ve gerekli hallerde bunlarla çalışan personeli korumak amacıyla, tohum lotu veya hücre bankasının oluşturulma işlemleri uygun, kontrollü bir ortamda yapılmalıdır. Tohum lot veya hücre bankası oluşturulurken, aynı sırada, aynı alan içerisinde ve aynı kişilerce, başka canlı veya enfeksiyöz materyaller üzerinde (Örneğin virüs, hücre zincirleri veya hücre suşları gibi) işlem yapılmamalıdır.
31. Tohum lotların ve bankaların stabilitesinin isbatı ve geri kazanımına ilişkin veriler belgelendirilmelidir. Saklama kapları sızdırmaz (hermetik) olarak kapatılmalı, anlaşılır şekilde etiketlenmeli ve uygun ısı derecesinde saklanmalıdır. Bunun envanteri çok titizlikle tutulmalıdır. Dondurucuların saklama ısısı devamlı olarak kaydedilmeli ve sıvı azot miktarı düzenli olarak izlenmelidir. Ayar limitlerinden herhangi bir sapma ve yapılan herhangi bir düzeltme işlemi kaydedilmelidir.
32. Sadece yetkilendirilmiş personelin maddelerle işlem yapmasına izin verilmeli ve işlemler sorumlu bir kişinin nezareti altında yapılmalıdır. Depolanmış maddelere ulaşma, kontrol altında olmalıdır. Değişik tohum lotları ve hücre bankaları, karışmayı veya çapraz bulaşmayı önleyecek şekilde saklanmalıdır. Tohum lotlarını ve hücre bankalarını bölmek, ayırmak ve parçaları ayrı yerlerde muhafaza etmek, böylece tümünü kaybetme riskini en aza indirmek tercih edilmelidir.
33. Depolama sırasında, ana (master) veya çalışma hücre bankaları ve tohum lot kaplarının tümü aynı şekilde muamele görmelidir. Kaplar saklandıkları yerden çıkarıldıktan sonra tekrar stoka geri ürlmemelidir.

Çalışma Prensipleri

34. Kültür vasatlarının üremeyi artırıcı özellikleri gösterilmelidir.
35. Fermentönlere veya diğer tanklara maddelerin veya kültürlerin ilavesi ve örnek alınması, bulaşmayı kesinlikle önleyecek şekilde, dikkatle kontrol edilen kontrol altında yürütülmelidir.

İlave etme veya örnek alma işlemi yer aldığı anda, tankların doğru bağlantılarının yapıldığından emin olunması için dikkat edilmelidir.

36. Ürünlerin santrifüj edilmesi ve karışım yapılması aerosol oluşumuna neden olabilir. Canlı organizmaların transferini engellemek amacıyla bu tür işlemlerin kapalı devre (muhafazalı) sistemlerde yapılması gereklidir.
37. Mümkün olduğu takdirde vasatlar, kullanım yerinde sterilize edilmelidir. Uygun olan her durumda, fermentörlere gaz, vasat, asit veya alkali, köpük önleyici maddeler v.b. rutin madde ilaveleri için hat üzerine yerleştirilmiş sterilizasyon filtreleri kullanılmalıdır.

38. Herhangi bir virüs için ortamdan uzaklaştırılma veya inaktivasyon işlemlerinin uygulanmasının validasyonuna dikkat sarf edilmelidir.
39. İmalat sırasında, virüs inaktivasyonu veya uzaklaştırma işleminin yapıldığı durumlarda, işlem görmüş ürünlerin işlem görmemiş ürünler ile tekrar bulaşması riskini önleyecek tedbirler alınmalıdır.
40. Kromatografi için çok çeşitli ekipman kullanılmaktadır. Genelde böyle bir cihaz bir tek ürünün saflaştırma işlemi için tahsis edilmeli, seriler arasında sterilize veya sanitize edilmelidir. Prosesindeğişik safhalarında aynı ekipmanın kullanımından kaçınılmalıdır. Kolonların kabul kriterleri, kullanım ömürleri, sterilize edilme veya sterilizasyon metodları tanımlanmalıdır.

Kalite Kontrol

41. Biyolojik farmasötik ürünlerin kalitesinin devamlılığından emin olunmasında, inproses kontroller çok önemli rol oynar. Kalite açısından önemi olan, ancak bitmiş ürün üzerinde yapılamayan bu kontroller (virüslerin ortam uzaklaştırılması gibi), üretimin uygun safhalarında yapılmalıdır.
42. Seri kontrollerinin tekrarlanmasına veya doğrulanmasına yetecek miktarda ara ürün örneklerinin uygun saklama koşulları altında ayrılması ve saklanması gerekebilir.
43. Fermentasyon gibi belirli üretim proseslerinin devamlı izlenmesi gerekir. Bu gibi veriler, seri kayıtlarının bir kısmını oluşturmalıdır.
44. Devamlı kültür kullanılan yerlerde, bu tip üretim metodundan kaynaklanan kalite kontrol gerekliliklerine özel bir dikkat gösterilmelidir.

EK 8

BİTKİSEL FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATI

PRENSİP

Genellikle karmaşık ve değişken tabiatları ve belirlenmiş etken maddelerinin sayısı ve az miktarda bulunması nedenleriyle, bitkisel farmasötik ürünlerin imalatında başlangıç maddelerinin kontrolü, saklanması ve prosesi, özel bir öneme sahiptir.

Tesisler

Depolama Alanları

1. Ham (işlem görmemiş) bitkiler ayrı alanlarda depolanmalıdır. Depo alanları iyi havalandırılmalı ve özellikle kemirgenler başta olmak üzere diğer hayvanların haşerelerin içeri girişini önleyecek şekilde donanmış olmalıdır. Ham bitki ile taşınmış olması halinde bu tip hayvan ve mikroorganizmaların yayılmasını ve çapraz bulaşmayı önlemeye yönelik etkin önlemler alınmalıdır. Kaplar havanın serbestçe sirküle etmesine izin verecek şekilde yerleştirilmelidir.
2. Özellikle toz meydana gelen zamanlarda, depolama alanlarının temizliğine ve bakımına özel dikkat sarfedilmelidir.

3. Bitkilerin, ekstrelerin, tentürlerin ve diğer preparatların özel nem, ısı ve ışık koruması koşullarında depolanması gerekebilir. Bu koşullar sağlanmalı ve izlenmelidir.

Üretim Alanı

4. Temizliği kolaylaştırmak ve çapraz bulaşmayı önlemek amacıyla, ham bitkilere ait örnek alma, tartım, karıştırma ve proses etme gibi tozlanma oluşan işlemler sırasında toz toplama sistemi ve yalnızca bu amaç için tahsis edilmiş tesis kullanımı gibi özel önlemler alınmalıdır.

Dokümantasyon

Başlangıç Maddeleri Spesifikasyonları

5. Genel GMP kılavuzunda açıklanan bilgilerin ötesinde (Bölüm 4, madde 4.11) ham haldeki tıbbi bitkilere ait olan spesifikasyonlar, mümkün olduğu ölçüde aşağıdaki hususları içermelidir:
 - Botanik ismi (uygun olduğu takdirde sınıflandırmada kaynak olarak alınanın ismi ile birlikte örn.: Lennaeus).
 - Bitkinin kaynağına ilişkin detaylar (menşei ülke veya bölgesi uygun hallerde yetiştirilmesi, hasat zamanı, toplama usulleri, kullanılma olasılığı olan pestisidler v.b.).
 - Bitkinin tümünün mü yoksa yalnızca bir parçasının mı kullanıldığı
 - Kurutulmuş bitki satın alındığında kurutma sistemi belirtilmelidir.
 - Bitkinin tanımı, makroskopik ve/veya mikroskopik incelemesi
 - Uygulanabilir hallerde, bilinen etken maddelerin veya tanıtıcı maddelerin teşhisi de dahil olmak üzere, uygun tanımlama testleri. Tanımlama çalışmaları için aslına uygun (otantik) bir numune bulunmalıdır.
 - Uygulanabilir hallerde, tedavi edici aktivitesi bilinen bileşiklerin veya tanıtıcı maddelerin miktar tayini.
 - Olası bir pestisid bulaşmasının belirlenmesine uygun metodlar ve kabul limitleri.
 - Aflatoksinler ve haşere artıkları da dahil olmak üzere, fungal ve/veya mikrobiyal bulaşmaların belirlenmesi için kullanılan testler ve kabul limitleri.
 - Toksik metaller ve benzeri bulaştırıcılar taşıyış testleri.
 - Yabancı materyal için testler.

Fungal ve mikrobiyal bulaştırıcılarla diğer haşere artıklarının azaltılmasına yönelik olarak yapılan herhangi bir işlem belgelendirilmelidir. Bu tür prosedürlere ilişkin spesifikasyonlar mevcut olmalı ve spesifikasyonlarında prosesin, testlerin ve kalıntı limitlerinin detayları yerelmalıdır.

Proses Talimatları

6. Proses talimatları, kurutma, kırma ve eleme gibi ham bitki üzerinde yapılan değişik işlemleri açıklamalı ve kurutma zamanı ve ısı ile parçaların veya partikülün büyüklüğünün kontrolü için kullanılan metodları tarif etmelidir. Talimatlar, ayrıca yabancı maddelerden arındırılması

için elekten geçirilmesini veya diğerk metodları da tarif etmelidir. Bitkisel bir drog preparatının üretiminde talimatlar, baz veya çözücülerin detaylarını, ekstraksiyon zaman ve ısısının, herhangi bir yoğunlaştırma kademesinin ve kullanılan metodların detaylarını içermelidir.

Örnekleme

7. Bitkisel drogların, tek tek bitkilerin bir kümesi olduğu ve bazı elementlerin heterojen olarak mevcut olduğu gerçeğinden hareketle, örnek alma işlemleri, bu konuda özel uzmanlığı olan personel tarafından özel bir dikkatle yapılmalıdır. Her seri kendi belgeleri ile tanımlanmalıdır

Kalite Kontrol

8. Tanımlama testlerini yapabilmek, tağşiş olup olmadığını saptayabilmek, fungal üreme veya haşere artıkları bulunuşunu veya ham bitkilerden oluşan bir teslimatın homojen olup olmadığını belirleyebilmek açısından, kalite kontrol personelinin bitkisel farmasötik ürünler hakkında özel uzmanlığı olmalıdır.

9. Bitkisel drog preparatlarının ve bitmiş ürünün kalitesi ve kimliği şu şekilde test edilmelidir:

Bitmiş ürün üzerinde yapılan kontrol testleri, etken maddelerin bileşimini kalitatif ve kantitatif olarak belirlemeye imkan verecek şekilde olmalı ve bileşimin terapötik aktivitesi olan bileşikleri bilinmiyorsa, belirleyici maddeler kullanılarak tespit edilen bir spesifikasyon verilmelidir. Terapötik aktiviteleri bilinen bileşikleri içeren bitkisel drog veya bitkisel drog preparatları söz konusu ise, bu bileşikler de belirlenmeli ve kantitatif olarak tayin edilmelidir. Eğer bir bitkisel ilaç, birçok bitkisel droga ait olan preparatları veya birden çok bitkisel drogu içeriyorsa ve her bir etken maddenin kantitatif analizini yapmak mümkün değilse, birden çok etken maddenin topyekün kantitatif analizi yapılabilir. Böyle bir prosedürün gerekliliği kanıtlanmak zorundadır.

EK 9

TIBBİ GAZLARIN İMALATI

Tıbbi gazların üretimi, normalde ilaç firmaları tarafından gerçekleştirilmeyen, ihtisaslaşmış bir endüstriyel proses olduğundan, bu gazların imalatçıları, ilaç endüstrisini yöneten hukuki düzenlemelerden her zaman bilgi sahibi olmayabilirler. Ancak, tıbbi gazlar, birer farmasötik ürün olarak sınıflandırılırlar ve bu gazların imalatı, aşağıda detaylandırılmış olan kurallara ve GMP 'ye uygun olmalıdır.

Personel

1. Serilerin serbest bırakılmasından sorumlu olan yetkili kişi, pratik deneyimi de dahil olmak üzere, tıbbi gazların üretimi ve kontrolü hakkında geniş bilgi sahibi olmalıdır. Tüm personel, tıbbi gazlara ilişkin GMP kurallarını bilmeli ve gaz halindeki farmasötik ürünlerin hasta üzerindeki potansiyel tehlikeleri ve kritik önemi olan hususlar hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Tesisler ve Ekipman

2. Tıbbi gazların imalatı genel olarak kapalı ekipman içerisinde yürütülür. Dolayısıyla ürünün çevre ile bulaşması en az düzeydedir. Ancak diğer gazlar ile çapraz bulaşma riski vardır.
3. Tesisler içerisinde karışma riskini önlemek amacıyla imalat, dolum ve test işlemleri için yeterli alan sağlanmalıdır. Düzenli çalışmayı teşvik etmek için tesisler temiz ve tertipli olmalıdır.

4. Dolum alanları yeterli büyüklükte ve aşağıda sıralanan hususların sağlanabilmesine olanak verecek düzenli bir yerleşim planına sahip olmalıdır:
 - a) Farklı gazlar ve farklı tüp (silindir) büyüklükleri için işaretlenerek ayrılmış alanlar.
 - b) Boş ve dolu tüpleri birbirinden kesin ve açıkça tanımlanabilir şekilde ayıracak bölümler.
 - c) Tüpün, üretimin hangi safhasında olduğunun açık ve seçik olarak belirtilmesi (örneğin "Dolumu Bekliyor", "Dolu", "Test Edilmeyi Bekliyor", "Piyasaya Verilebilir" gibi). Bu çeşitli seviyedeki ayrımlara ulaşabilmek için, kullanılacak metod tüm operasyonun yaygınlığı, karmaşıklığı ve tabiatı ile bağımlıdır. Ancak işaretlenmiş taban alanları, bölmeler, engeller, etiketler ve işaretler uygun şekilde kullanılmalıdır.
5. Doğru gazın doğru tüpe doldurulduğundan emin olmak gerekir. Değişik gazları taşıyan boru hatları arasında hiçbir bağlantı olmamalıdır ve çıkış ağızları (Manifoldlar) üzerinde sadece o çıkış ağızı ile ilişkili gaz veya gaz karışımına ait tüpün valfine uyan dolum bağlantısı takılmış olmalıdır. Böylece yanlış tüpler çıkış ağızına bağlanamaz (manifoldların ve tüp valf bağlantılarının kullanımı, ulusal veya uluslararası kurallara bağlı olabilir).
6. Bakım ve onarım işlemleri tıbbi gazın kalitesi için herhangi bir tehlike arz etmemelidir
7. Tıbbi gazlar, tıbbi olmayan gazlardan ayrılmış bir alanda doldurulmalıdır ve bu alanlar arasında tüp değişimi yapılmamalıdır.
8. Tıbbi olmayan gazın kalitesi en azından tıbbi gazın kalitesine eşit olmak ve gaz tüpleri bu kılavuzda yeralan özel koşullara uygun olarak hazırlanmak şartıyla, tıbbi olmayan gazların tıbbi gaz türleriyle aynı hat üzerinde aynı zamanda fakat farklı alanlarda doldurulması kabul edilebilir. Tıbbi olmayan gazlar için ayrılmış dolum alanında, bulaşmayı önlemek amacıyla hat üzerine yerleştirilmiş geri-dönüş önleme valfi mevcut olmalıdır.
9. Tıbbi gaz tüplerinin teknik özellikleri uygun olmalıdır. Silindir çıkışları "tahrif edilemez" mühürlerle teçhiz edilmelidir.
10. Sıvılaştırılmış soğutulmuş tıbbi gazlar, tıbbi olmayan gazların, tıbbi olan gazların kalitesine eşit olması koşuluyla, aynı tankerlerle sevk edilebilir.

Üretim ve Kalite Kontrol

11. Gaz üretimi, kalite ve safsızlık düzeyleri açısından sürekli izlenmelidir.
12. Sıvılaştırılmış soğutulmuş tıbbi gazların ana saklama kaplarından diğer yerlere tüm nakil işlemleri, bulaşmayı önlemeye yönelik olarak tasarlanmış olan yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.
13. Daha önce gönderilmiş aynı gazı ihtiva eden bulk saklama tanklarına yeni gaz sevkiyatları ilave edilebilir. Bu durumda, aşağıdakilerden biri uygulanır:
 - Son teslimatın ilavesinden önce, teslimattan örnek alınarak test edilmeli ve olumlu sonuç alınmalıdır; veya,
 - Eğer bitmiş ürün tek bir gazdan oluşuyorsa, yeni teslimat bulk depolama tankına eklendikten sonra, karıştırılmış sevkiyatlardan bir örnek alınmalıdır veya dolum hattının dolumdan önce bu karıştırılmış sevkiyatlardan oluşan gaz ile temizlenmesi şartıyla, doldurulan silindirden örnek alınabilir.

- Eğer bitmiş ürün, birçok gazın karışımı ise, her bir komponent ayrı ayrı test edilmelidir.

14. Tıbbi gaz çıkış ağızları (Manifold), sadece bir tek gaz veya belirlenen bir gazlar karışımı için uyumlu ve ayrılmış olmalıdır.

15. Dolum ekipmanının ve boru tesisatının temizliği ve gaz geçirme işlemleri, yazılı prosedürlere göre yapılmalı ve dolum hattının kullanımına izin verilmeden önce, hat içerisinde temizlik maddeleri veya diğer bulaştırıcıların kalıp kalmadığı kontrol edilmelidir.

16. Yeni tüpler ve herhangi bir basınç testinden sonra kullanıma geri dönen tüplerin içi, gözle kontrole tabi tutulmalıdır.

17. Dolum öncesi kontroller aşağıdaki hususları içermelidir:

- Her bir valf ve tüp çöküntü, kaynak yanığı ve diğer hasarlar ile sıvı yağ ve gres yağı mevcudiyeti açısından, dışından gözle muayene edilmelidir.
- Her bir tüp veya kriyojenik kaplara ait valf bağlantısı, kap içerisinde bulunan tıbbi gaz için uygun tipte olup olmadığı açısından kontrol edilmelidir.
- Hidrostatik testin gerektiği şekilde yapılıp yapılmadığı kontrol edilmelidir. Her tüp yapılan en son hidrostatik testin tarihini gösteren şekildkodlanmalıdır.
- Her bir tüpün renk kodu ve etiketi kontrol edilmelidir.

18. Tekrar dolum için geri dönmüş tüpler aşağıdaki gibi hazırlanmalıdır:

Tüp içinde kalabilen bir gaz artığı her kaptan uçurulmalıdır. Kabın boşaltılması, gazlama (kısmi basınçlandırma ve sonra uçurma) veya vakumlama (en az 25 inch civa seviyesine kadar örneğin mutlak basınç 150 milibardan aşağı olacak noktaya kadar) ile yapılmalıdır. Alternatif olarak her bir tüp için bakiye gazın tüm analizi yapılabilir. Gazı dışa uçururken, silindiri ters çevirerek herhangi bir likit bulaştırıcısının da dışarıya atılmasına yardımcı olunmalıdır.

19. Tüpler, doldurulduğunda emin olmak üzere uygulanabilir metodlar ile kontrol edilmelidir.

20. Çok-tüplü bir manifold üzerinden tüplere tek bir tıbbi gazın doldurulduğu durumlarda, manifold üzerindeki tüplerin her değiştirilmesinde tüplerden biri alınarak, her manifold dolumunun tanımlama ve saflık testi yapılmalıdır.

21. Tek bir tıbbi tüplere tek tek doldurulduğu durumlarda, kesintisiz olarak gerçekleşen her dolum sürecinden en az bir tüp alınarak tanımlama testi ve miktar tayini yapılmalıdır. Aynı personel, aynı ekipman ve aynı seriye ait bulk gaz ile bir vardiyada yapılan dolum, "kesintisiz dolum süresine" örnek olarak verilebilir.

22. İki farklı gazın tek bir tüpte karıştırılmasıyla üretilen bitmiş ürünlerde, her tüp, gazlardan birinin tanımı ve miktarı açısından test edilmeli ve her bir manifold dolumundan en az bir tüpte, karışımı oluşturan diğer gazın tanımı için test edilmelidir.

23. Üç farklı gazın tek bir tüpte karıştırılmasıyla üretilen bitmiş ürünlerde her tüp, gazlardan ikisinin tanımı ve miktar tayini için test edilmeli ve her manifold dolumundan en az bir tüp de karışımı oluşturan üçüncü gazın tanımı için test edilmelidir.

Gazların dolumdan önce, hatta (inline) karıştırıldığı (nitrozoksit/oksijen karışımı gibi) hallerde

dolumu yapılan gaz karışımının sürekli olarak analizi gereklidir.

24. Bir tüpe birden çok gaz dolduruluyorsa, dolum prosesi gazların her tüpte doğru olarak karıştığından ve tamamen homojen olduklarından mutlaka emin olunmasını sağlamalıdır.
25. Her dolmuş tüp, sızıntı (kaçak) açısından uygulanabilir bir metod kullanılarak test edilmelidir (valf çevresine sızıntı belirleyici bir çözelti uygulanması gibi).
26. Kullanıcıya sunulmak üzere kriyojenik kaplara sıvılaştırılmış kriyojenik gaz doldurulduğu hallerde, her kapta tanımlama testi ve miktar tayini yapılmalıdır.
27. Dolum yapan firmanın tanklarından alınan örneğe ait analiz sertifikası vermesi şartıyla müşteri tarafından muhafaza edilen kriyojenik kaplara, hareketli bir teslimat tankından yerinde dolum yapılması halinde örnek alınması gerekmez.
28. Herhangi bir başka şekil belirtilmemişse örnek saklanmasına gerek yoktur.

Etiketleme

29. Her tüp (silindir) etiketlenmeli ve renkle kodlandırılmalıdır. Seri numarası ayrı bir etikette olabilir.

Depolama ve Serbest Bırakma

30. Tüm tüpler, dolumdan sonra yetkili kişi tarafından serbest bırakılıncaya kadar karantinada tutulmalıdır.
31. Gaz tüpleri bir muhafaza altında ve aşırı sıcaklıklardan korunarak depolanmalıdır. Depo alanları temiz, kuru, iyi havalandırılan ve yanıcı/parlayıcı maddeler bulunmayan alanlar olmalıdır.
32. Depo düzenlemesi; farklı gazların, dolu ve boş tüplerin birbirlerinden ayrılmasına olanak sağlamalı ve stok dönüşümüne imkan verecek şekilde olmalıdır.

EK 10

FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONİZASYON RADYASYONUNUN KULLANIMI

GİRİŞ

İyonizasyon radyasyonu (ışınlaması); biyolojik yükü azaltmak, başlangıç maddelerinin, ambalaj malzemelerinin sterilizasyonu ve kan ürünlerinin muamelesi de dahil olmak üzere, imalat işlemleri esnasında değişik amaçlarla kullanılabilir.

İki tip radyasyon işlemi vardır. Radyoaktif bir kaynaktan Gamma radyasyonu ve bir hızlandırıcıdan yüksek enerjili elektron radyasyonu (Beta Radyasyonu).

Gamma Radyasyonu

İki değişik işlem modeli uygulanabilir:

- (i) Seri Modeli : Ürün, radyasyon kaynağı civarındaki sabit yerlerde yerleştirilmiştir ve radyasyona maruz kaldığı sürece yüklenemez veya boşaltılamaz.
- (ii) Devamlı Model : Ürün, otomatik bir sistem vasıtasıyla ürünleri radyasyon hücresine taşınır, uygulanabilir hızda ve belirlenmiş bir yol boyunca radyasyon kaynağına maruz kalarak geçer ve hücre dışına çıkar.

Elektron Radyasyonu

Ürün; devamlı veya eşit aralıklarla nabız ritmindeki ve ürün geçiş yolu boyunca ileri geri taranan yüksek enerji elektronlarından (Beta Radyasyon) geçmek üzere taşınır.

Sorumluluklar

1. Radyasyon ile muamele, ilaç üreticisi veya radyasyon tesisi operatörü tarafından kontrat altında (bir 'Kontrat İmalatçı') yürütülebilir. Her ikisi de uygun "İmalat Yetkisi" sahibi olmalıdır.
2. İlaç imalatçısı, radyasyon hedeflerine erişilmesi de dahil olmak üzere, ürünün kalite sorumluluğunu taşır. Radyasyon tesisi operatörü, imalatçı tarafından istenilen radyasyon dozunun ışınlama kabına (örneğin; ürünlerin ışınlandığı en dış kap) verildiğinden emin olunmasının sorumluluğunu taşır.
3. Geçerliliği kanıtlanmış limitleri de dahil olmak üzere, ürün için gerekli doz ruhsatname dosyasında belirtilmelidir.

Dozimetri (Radyasyon Ölçümü)

4. Dozimetri, absorbe edilen dozun, dozimetreler kullanılarak ölçülmesi şeklinde tanımlanır. Tekniğin anlaşılması ve doğru kullanılması, validasyon, devreye alma ve prosesin kontrolü için esastır.
5. Rutin dozimetrelerin her serisinin kalibrasyonu, ulusal veya uluslararası standarta karşı izlenebilir olmalıdır. Kalibrasyonun geçerlilik süresi belirtilmeli, geçerliliği kanıtlanmış olmalı ve buna uyulmalıdır.
6. Normal olarak, rutin dozimetrelerin kalibrasyon eğrilerinin belirlenmesinde ve ışınlamadan sonra bunların absorbanlarındaki değişikliği ölçmede aynı alet kullanılmalıdır. Eğer başka bir alet kullanılırsa, her aletin mutlak absorbanı tesbit edilmelidir.
7. Kullanılan dozimetrenin tipine bağlı olarak, rutubet miktarındaki değişiklik, ısı derecesindeki değişiklik, ışınlama ile ölçümleme arasında geçen zaman ve doz oranı da dahil olmak üzere beklenen hataların sebepleri hesaba alınmalıdır.
8. Dozimetrelerin absorbanlarındaki değişikliği ölçmek için kullanılan aletin dalga boyu ve onların kalınlığını ölçmek için kullanılan alet, stabilitesine, amaç ve kullanım esasına göre tesbit edilmiş aralıklarla düzenli kalibrasyon kontrollerine tabi olmalıdır.

Prosesin Validasyonu

9. Validasyon, prosesin (örneğin absorbe edilmesi hedeflenmiş dozun ürüne verilmesinin), beklenen sonuçlara ulaşılacağına ispat edilmesi faaliyetidir.

Validasyon için gereklilikler, "Farmasötik ürünlerin imalatında iyonizasyon radyasyonunun kullanımı" kılavuzu için not bölümünde, daha geniş olarak verilmiştir.

10. Validasyon kapsamında, ürünle birlikte belirli bir yerleşim düzeninde paketlenmiş ışınlama kabındaki absorbe edilen doz dağılımını gösterecek doz haritalaması da yer almalıdır.
11. Bir radyasyon prosesi spesifikasyonu en azından aşağıdakileri ihtiva etmelidir:
- Ürün ambalajının detayları
 - Işınlama kabı içinde ürün yükleme modeli (leri). Ürünler karışımının ışınlama kabında birbirinden farklı ürünlerin bulunmasına izin verildiği zaman, yoğun üründe hiç bir şekilde düşük dozlamamanın olmaması veya diğer ürünlerin yoğun ürün tarafından hiç bir gölgelemeye maruz kalmaması için özel gösterilmesi gerekir. Her karışık ürün düzenlemesi, belirlenmiş ve valide olmalıdır.
 - Işınlama kaplarının kaynak etrafına yükleme modeli (seri modelinde) veya hücre içinden geçiş yolu (devamlı modelde).
 - Üründe absorbe olmuş dozun en yüksek en en düşük limitleri ve ilişkilendirilmiş olan rutin dozimetri).
 - Işınlama kabına absorbe olmuş dozun en yüksek ve en düşük limitleri ve bu absorbe edilmiş dozu izlemek için ilişkili rutin dozimetre
 - Doz oranı, doza maruz kalmanın maksimum zamanı, doza maruz 'bırakılma sayısı v.s, dahil diğer proses parametreleri.

Işınlama bir kontrat altında sağlandığında; ışınlama proses spesifikasyonundan en az (d) ve (e) maddeleri kontratın bir bölümünü teşkil etmelidir.

Tesisin Devreye Alınması

Genel

12. Devreye alma; ışınlama tesisinin proses spesifikasyonlarına göre çalıştırıldığında, önceden belirlenmiş limitler içinde devamlı işlevini yapacağına ait kanıtların elde edilmesi ve dokümanite edilmesi denemeleridir.

Bu ek'e göre, önceden tesbit edilmiş limitler; ışınlanma kabı tarafından absorbe edilmek için tasarlanmış en yüksek ve en düşük dozlarıdır. Tesisin çalışmasında, operatörün bilgisi olmadan kaplara bu limitlerin dışında bir doz verilmesine olanak tanıyacak değişiklikler olmamalıdır.

13. Devreye alma aşağıdaki unsurları ihtiva etmelidir.
- Tasarım
 - Doz haritalaması
 - Dokümantasyon
 - Tekrar devreye alış için gerekler

Gamma Işınlavıcılar

14. Tasarım Işınlayıcının içinde herhangi bir spesifik noktadaki bir ışınlanma kabının belli bir

bölümü tarafından absorblanan doz başlıca aşağıdaki faktörlere dayanır:

- a) Kaynağın aktivitesi ve geometrisi.
- b) Kabın kaynağa olan mesafesi.
- c) Zaman ayarlayıcı veya taşıyıcı band hızı tarafından kontrol edilen ışınlanma süresi.
- d) Kaynak ile kabın belli bir parçası arasındaki, diğer ürünler de dahil, materyalin yapısı ve yoğunluğu.

15. Absorblanan total doz ayrıca, devamlı ışınlayıcı içinden kapların geçtiği yola, veya seri ışınlayıcılar içinde yükleme şekline ve etkide bırakılma devrelerinin (cycle) sayısına bağlıdır.
16. Sabit geçiş yolu olan devamlı ışınlayıcılar veya sabit yüklerle şekli olan seri ışınlayıcılar ve belirli bir kaynak gücü ve ürün tipi için operatör tarafından kontrol edilen kilit parametre, taşıyıcı band hızı ve zaman ayarıdır.
17. Doz Haritalaması:

Doz haritalaması yöntemi için; ışınlayıcı, taklit ürünlerle veya eşit yoğunluktaki temsili bir ürünle paketlenmiş ışınlanma kapları ile doldurulmalıdır. Dozimetreler en az üç yüklenmiş ışınlanma kabına yerleştirilmeli ve bu kaplar etrafları benzer veya taklit ürünlerle çevrelenmiş olarak ışınlayıcı içinden geçmelidir.

Eğer ürün tek düze olarak paketlenmemişse, dozimetreler daha fazla sayıda kaplara yerleştirilmelidir.

18. Dozimetrelerin konumlandırılması, ışınlanma kabının ebadına bağlı olacaktır. Örneğin; 1 x 1 x 0.5 metreye kadar olan kaplarda; kap boyunca dış yüzeyler dahil 3 boyutlu 20 cm. lik ızgara düzeni uygun olabilir.

Eğer en düşük ve en yüksek dozun beklendiği konumlar, daha önceki ışınlayıcı performans karakterinden biliniyorsa, bazı dozimetreler, ortalama doz bölgelerinden kaldırılabilir ve en fazla doz alan bölgelerde 10 cm. lik bir ızgara düzeni teşkil etmek üzere yerleştirilir.

19. Bu işlemin sonuçları, belirlenmiş fabrika parametreleri, ürün yoğunluğu ve yükleme şekli için üründe ve kabın yüzeyindeki minimum ve maksimum absorblanan dozları verecektir.
20. İdeal olarak, doz detay planlaması denemelerinde, daha yüksek hassasiyetleri nedeniyle 'referans dozimetreler' kullanılmalıdır. Rutin dozimetrelere izin verilebilir, ancak onların yanına referans dozimetrelerin, en düşük ve en yüksek dozun beklenen pozisyonlarına ve her bir tersine katlanmış ışınlanma kabının rutin izleme pozisyonuna yerleştirilmesi tavsiye edilir. Dozun gözlemlenen değerleri, ters katlanmış ölçümlenin sapmalarından da tahmin edilebileceği gibi, tesadüfi belirsizlikler taşıyabilecektir.
21. Rutin dozimetrelerle ölçülen gözlemlenen en düşük doz, tüm ışınlanma kaplarının gereken en düşük dozu aldıklarından emin olunması için, kullanılan rutin dozimetrenin tesadüfi değişkenliği hakkındaki bilgilere göre ayarlanacaktır.
22. Doz haritalaması esnasında, ışınlayıcının parametreleri sabit tutulmalı, izlenmeli ve kaydedilmelidir. Kayıtlar, dozimetri sonuçları ve meydana getirilen diğer kayıtlarla beraber, saklanmalıdır.

Elektron Işın Işınlayıcıları

23. Tasarım

Işınlanan ürünün belirli bir bölümü tarafından absorblanan doz birinci derecede aşağıdaki faktörlere bağlıdır.

- a) Işının karakteristiği; Bunlar; elektron enerjisi, ortalama ışın akımı, tarama (scan) genişliği ve tarama tekdüzeliğidir.
- b) Taşıyıcı bandın hızı.
- c) Ürün bileşimi ve yoğunluğu.
- d) Çıkış penceresi ile ürünün belirli bölümü arasındaki materyalin bileşimi, yoğunluğu ve kalınlığı.
- e) Çıkış penceresinin kaba olan mesafesi.

24. Operatör tarafından kontrol edilen kilit parametreler, ışının karakteristikleri ve taşıyıcı bandın hızıdır.

25. Doz Haritalaması

Doz detay planlaması talimatı için, dozimetreler; sahte ürün meydana getiren homojen absorbe edici levhaların tabakaları arasına veya tek düze yoğunluktaki temsil eden ürünlerin tabakaları arasına, elektronların en yüksek yayılma aralığında en az 10 ölçümleme yapılabilecek şekilde yenleştirilmelidir.

18'den 21'inci maddeye kadar da atıf yapılmalıdır.

26. Doz haritalaması sırasında ışınlayıcının parametreleri sabit tutulmalı, izlenmeli ve kayıt edilmelidir. Kayıtlar, dozimetri sonuçları ve oluşturulan diğer tüm kayıtlarla birlikte saklanmalıdır.

Tekrar Devreye Alma

27. Proseste veya ışınlayıcıda, ışınlanma kabına doz dağılımını etkileyecek bir değişiklik varsa (örneğin; kaynak kalemlerin değişimi), devreye alma tekrarlanmalıdır. Tekrar devreye almanın boyutu, ışınlayıcıdaki değişikliğin boyutuna veya yer alan yükteki değişikliğin boyutuna bağlıdır. Şüphe halinde tekrar devreye alma işlemi yapılmalıdır.

Tesisler

28. Tesisler, çapraz bulaşmayı önlemek için ışınlanmış ürünlerin ışınlanmamış ürünlerden ayrılmasını sağlayacak şekilde tasarlanmalı ve çalıştırılmalıdır. Materyallerin kapalı ışınlanma kaplarında işlem gördüğü yerlerde, birinin diğeri ile bulaşması (karışması) riskinin hiç olmaması koşulu ile, ilaç ürünlerini, ilaç olmayan ürünlerden ayırmak gerekmez. Ürünlerin, kaynaktan radyonüklidler ile herhangi bir bulaşma ihtimali mutlaka ortadan kaldırılmalıdır.

Proses etme

29. Işınlanma kapları, validasyon sırasında tesbit edilmiş olan belirli yükleme şekil (leri) ne göre

paketlenmiş olmalıdır.

30. Proses esnasında ışınlama kaplarına uygulanan radyasyon dozu, valide edilmiş dozimetri (radyasyon ölçümlenmesi) yöntemlerine göre izlenmelidir. Bu doz ile, kabın içindeki ürün tarafından absorblanan doz arasındaki ilişki; proses validasyonu ve tesisin devreye alınışı esnasında mutlaka saptanmış olmalıdır.
31. Işınlanmış ve ışınlanmamış kapları birbirlerinden ayırmaya yardımcı olmak için radyasyon indikatörleri kullanılmalıdır. Ancak bunlar, ayırıcı olarak ya da prosesin yeterliliğine işaret eden tek araç olarak kullanılmamalıdır.
32. Işınlanma hücreleri içinde karışık yüklemelerin proses edilmesi; sadece bireysel olarak kapların aldıkları radyasyon dozunun belirlenmiş limitler içinde kaldığı devreye alma denemelerinden veya diğer kanıtlardan bilindiği takdirde yapılmalıdır.
33. Gereken radyasyon dozu tasarımı olduğu şekilde bir defadan daha fazla etkide bırakılma veya birden fazla tesis içinden geçiriliş ile veriliyorsa, bu "Ruhsatname" sahibinin kabulü ile olmalı ve önceden saptanmış zaman dilimi içinde meydana gelmelidir. Işınlama sırasında planlanmamış duraklamalar, eğer ışınlanma prosesinde önceden kabul edilmiş zaman sınırını aşıyorsa, bu duraklamalar ruhsatname sahibine bildirilmelidir.
34. Işınlanmış ürünler, her zaman ışınlanmamış ürünlerden mutlaka ayrılmış olmalıdır. Bu; ışınlanma indikatörlerinin kullanılması (Madde 31) ve tesislerin uygun tasarımı (Madde 28) gibi yöntemlerle gerçekleştirilebilir.

Gamma Işınlayıcılar

35. Devamlı prosesleme modeli için, dozimetrelerden en az ikisi ışınlamanın tüm zamanı içinde ışın etkisinde kalacak şekilde yerleştirilmelidir.
36. Seri model için, dozimetrelerin en az ikisi en düşük ışın pozisyonu ile bağlantılı olarak, ışın etkisinde kalacak şekilde yerleştirilmelidir.
37. Devamlı proses modeli için, kaynağın doğru pozisyonunun pozitif bir göstergesi olmalı ve kaynak pozisyonu ile taşıyıcı band hareketi arasında birbirini kilitleyen sistem bulunmalıdır. Band hızı devamlı izlenmeli ve kaydedilmelidir.
38. Seri modeli proses için, kaynağın hareketi ve etkide kalma süreleri her seri için izlenmeli kaydedilmelidir.
39. İstenilen dozun verilmesi için, kaynak zayıflaması ve kaynak ilaveleri halinde zaman kurgunun veya taşıyıcı band hızının ayarlanması gerekir. Kurgunun veya hızın geçerlilik süresi kaydedilmeli ve buna uyulmalıdır.

Elektron Işın Işınlayıcıları

40. Her kap üzerine bir dozimetre yerleştirilmelidir.
41. Ortalama ışın akımının, elektron enerjisinin, tarama genişliğinin ve taşıyıcı band hızının devamlı kaydı yapılmalıdır. Taşıyıcı band hızı dışındaki bu değişkenler, ana değişikliklerin etkisinde olduklarından, devreye alınma sırasında saptanmış ve belirlenmiş limitler içinde oldukları kontrol edilmelidir.

Dokümantasyon

42. Teslim alınan kaplarla, ışınlanmış ve sevk edilmiş kapların sayıları arasında birbirleri ve ilgili bulunduğu dokümanlar ile uyum hesabı yapılmalıdır. Herhangi bir uyumsuzluk rapor edilmeli ve çözümlenmelidir.
43. Işınlanma tesisi operatörü, bir seri veya sevkiyat içinde, her ışınlanmış kabın aldığı doz aralığını yazılı olarak belgelendirmelidir.
44. Her ışınlama serisinin proses ve kontrol kayıtları, görevlendirilmiş sorumlu kişi tarafından kontrol edilmeli, imzalanmalı ve saklanmalıdır. Saklamanın metodu ve yeri, tesis operatörü ile ürün ruhsatını elinde bulunduran arasında anlaşma ile tespit edilmiş olmalıdır.
45. Validasyon ve tesisin devreye alınması ile ilgili dokümantasyon, tesis tarafından proses edilmiş en son ürünün son kullanım tarihinden bir yıl sonrasına veya serbest bırakılışından en az 5 yıl sonrasına kadar (hangisi daha uzun süre ise) saklanmalıdır.

Mikrobiyolojik İzleme

46. Mikrobiyolojik izleme, ilaç üreticisinin sorumluluğudur. Bu ürünün üretildiği yerde çevre izlenmesini ve ruhsatname dosyasında belirtildiği üzere, ışınlama öncesi izlemeyi de içerebilir.

EK 1

STERİL FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATI

PRENSİP

Steril preparatların imalatında mikrobiyolojik, partiküler ve pirojenik bulaşma risklerini en aza indirebilmeyi amaçlayan özel gereklilikler mevcuttur. Bu gerekliliklerin çoğu, konuyla ilgili personelin yeteneklerine, eğitimine ve davranışlarına bağlıdır. Steril imalatta "kalite güvencesi" özellikle büyük bir önem taşır ve bu imalat şekli dikkatle hazırlanmış ve valide edilmiş üretim metodlarına ve prosedürlere göre yürütülmek zorundadır.

Genel Hususlar

86. Steril preparatların üretimi, personel veya materyallerin hava kilitleri içinden geçerek girebildiği temiz alanlarda yürütülmelidir. Temiz alanlar, uygun temizlik standartlarında muhafaza edilmeli ve uygun etkinlikle filtrelerden geçirilmiş hava ile beslenmelidir.
87. Komponentlerin hazırlanmasına ilişkin çeşitli işlemler, ürün hazırlanması, dolum ve sterilizasyonu, temiz alan içerisinde yer alan birbirinden ayrılmış alanlarda yürütülmelidir.
88. Steril ürünlerin üretilmesi için kullanılan temiz alanlar, öngörülen hava özelliklerine göre A, B, C ve D kalitesinde olmak üzere sınıflandırılmıştır. Havanın özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

STERİL ÜRÜNLERİN İMALATI İÇİN HAVA SINIFLANDIRMA SİSTEMİ

Kalite Sınıfı	Bir metreküp havada izin verilen maksimum partikül sayısı:		Bir Metreküp havada izin verilen maksimum canlı mikroorganizma sayısı:
	0.5 Mikron veya üstü	5 mikron veya üstü	
A Laminar Hava Akımlı Çalışma Yeri	3500	Yok	1* den az

B	3500	Yok	5*
C	350.000	2000	100
D	3.500.000	20.000	500

Notlar

- Laminar hava akımı sistemlerinde dikey akımda 0.30 m/sn ve yatay akımda 0.45 m/sn'lik homojen bir hava akış hızı sağlanmalıdır.
- B, C, D kalitesindeki ortam şartlarına ulaşılabilmesi için, uygun HEPA filtreler ve iyi bir hava akış modeli olan bir odada hava değişim sayısı genel olarak 20 değişim/saat'ten fazla olmalıdır.
- (*) işaretli düşük değerler, ancak fazla sayıda hava örneği alınması halinde güvenilir olur.
- İzin verilen maksimum partikül sayılarına ilişkin değerler ABD 209 C Federal standardına yaklaşık olarak şu şekilde tekabül eder.

Class 100 = A ve B sınıfı, Class 10.000 = C sınıfı ve Class 100.000 = D sınıfı

- Dolum esnasında ürünün kendisinden kaynaklanan partiküller ve damlacıklar nedeniyle, dolum yapılan noktada partikül standartlarına her zaman uygunluk sağlanmayabilir.

89. İşleme tabi tutulan ürün veya materyallerin partiküller ve mikrobiyal bulaşma riskini en düşük düzeyde tutmak amacıyla yönelik olarak, her imalat işlemi uygun bir hava temizlik düzeyini gerektirir. 5. ve 6. maddelerde, değişik üretim işlemleri için öngörülen minimum hava kaliteleri verilmiştir. Tabloda verilen partiküller ve mikrobiyolojik koşullar, ürünün çevre ile temas ettiği her yerde, ürünün hemen etrafını çevreleyen ortamda sağlanması gereken bir kriterdir. Bu koşullar, insanın bulunmadığı tüm arka plan çevrede sağlanmalı ve kısa bir temizlik sonucu yeniden sağlanabilmelidir.

Mutlak bariyer teknolojisinin ve otomasyon sistemlerinin, üretim sahalarına insan müdahalesini en aza indirmek amacıyla kullanılması, üretilen ürünlerin sterilitegüvencesi açısından belirgin avantajlar sağlayabilir. Bu tür teknikler kullanıldığında, bu ilave rehberlerin özellikle havanın kalitesine ve izlenmesine ilişkin olan tavsiyeleri, "çalışma yeri" ve "çevre" terimlerinin doğru olarak yorumlanması ile geçerlidir.

Burada imalat işlemleri iki kategoriye ayrılır. Birincisi son kabında sterilize edilen preparatlar, ikincisi bazı veya tüm üretim safhalarının aseptik olarak yürütülmek zorunda olduğu ürünlerdir.

Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler

90. Filtrasyon ve sterilizasyon için uygun solüsyonların hazırlanması, düşük mikrobiyal ve partiküler sayım değerlerine sahip çözelti elde etmek amacıyla, C kalitesindeki ortamlarda yapılmalıdır. Kapalı kapların kullanılması gibi bulaşmayı en aza indirmeyi amaçlayan ek önlemlerin alınması halinde, D sınıfındaki ortamlarda da çözelti hazırlanmasına izin verilebilir.

Büyük hacimli parenterallerin dolum işlemi, laminar hava akımlı çalışma istasyonları altında ve C sınıfı çevrede yapılmalıdır. Aynı koşullar küçük hacimli parenteraller için de tavsiye edilmektedir.

Pomadlar, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar, son kaplarında sterilize edilmeden önce, C sınıfındaki ortamlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

Aseptik Preparatlar

91. Başlangıç maddeleri, imalat sırasında steril olarak filtre edilecek ise, C sınıfı bir ortamda işlem görmelidirler; Eğer steril filtrasyon sözkonusu değilse, başlangıç maddeleri B sınıfı bir çevre içerisine yerleştirilmiş olan A sınıfı bir bölge içerisinde işlem görmelidirler.

Çözeltiler, proses sırasında filtreden geçirilerek sterilize edilecek ise, C sınıfı bir ortamda hazırlanmalıdır. Eğer steril filtrasyon söz konusu değilse, çözeltilerin hazırlanması, arka planı B sınıfı olan A sınıfı bir ortam içerisinde yapılmalıdır.

Küçük ve büyük hacimli parenteral preparatlar da dahil olmak üzere, aseptik olarak hazırlanan ürünlerin dolum ve diğer işlemleri, arka planı B sınıfı olan, A sınıfı bir ortamda yapılmalıdır.

Pomadlar, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar, çevre ile temas ediyor ve müteakiben filtreden geçirilmeyorsa, arka planı B sınıfı olan, A sınıfındaki alanlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

Personel

92. Temiz alanlarda, gereken en az sayıda personel bulunmalıdır; Bu husus özellikle aseptik işlemler sırasında önemlidir. İncelemeler ve kontroller, mümkün olduğunca alan dışından yürütülmelidir.

93. Temizlik ve bakımdan sorumlu personel de dahil olmak üzere, bu tür sahalarda çalıştırılan tüm personel, hijyen ve mikrobiyolojinin temel hususları da dahil olmak üzere, steril ürünlerin doğru imalatına ilişkin disiplinler hakkında düzenli eğitim almalıdır. İnşaat ve bakım gibi işler için, bu alanlara girmeleri gereken ve bu tip bir eğitim almamış olan firma dışı elemanlara nezaret edilmesine özel dikkat sarf edilmelidir.

94. Yürütülmekte olan imalat işleminde kullanılanların dışında, hayvansal doku materyallerinin ve mikroorganizma kültürlerinin işlenmesinde çalışan elemanlar, kesin ve açıkça belirlenmiş bulaşmayı yok etme (dekontaminasyon) prosedürlerine uygun hareket ettiklerinden emin olunmadıkça steril ürün alanlarına girmemelidirler.

95. Personel hijyeni ve temizliğinde yüksek standartlar mutlaka gereklidir. Steril ürünlerin üretiminde rol alan personele, bulaştırıcı sayısında ve tipinde anormal yayılmalara yol açabilecek her türlü durumu rapor etmeleri gerektiği hususunda talimat verilmelidir.

96. Böyle durumlar için, periyodik sağlık kontrolü yapılması öngörülür. Beklenmeyen ölçüde mikrobiyolojik tehlike doğurabilecek personel hakkında alınacak önlemlere ait kararlar, bu işle görevlendirilmiş ehliyetli bir kişi tarafından alınmalıdır.

97. Dış giysiler temiz alanlara sokulmamalıdır. Kıyafet değişim odalarına giren personelin üzerinde, fabrikanın standart koruyucu kıyafetleri bulunmalıdır. Kıyafet değişimi ve yıkanma, yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.

Kıyafetler ve kıyafetlerin kalitesi, proses ve çalışma alanlarına uygun olmalı ve ürünü bulaşmadan koruyacak şekilde giyilmelidir.

98. Temiz alanlar dahilinde kol saati ve mücevher takılmamalı ve partikül veren kozmetikler kullanılmamalıdır.

99. Kıyafetler, personelin çalıştığı sahaların hava sınıfına uygun olmalıdır. Her hava sınıfı için öngörülen kıyafet tanımları aşağıda verilmiştir:

D Sınıfı

Saçlar ve gereğinde sakal örtülmelidir. Genel bir koruyucu kıyafet ve uygun bir ayakkabı veya tozluk giyilmelidir. Temiz alanın dışından gelebilecek herhangi bulaşmanın engellenmesine yönelik uygun tedbirler alınmalıdır.

C Sınıfı

Saçlar ve gereğinde sakal örtülmelidir. Yakası yüksek, bileklerden sıkılmış, tek parça veya iki parçalı tulum ve uygun ayakkabı veya tozluk giyilmelidir. Kıyafetler hiçbir şekilde ortama lif veya partikül yaymamalıdır.

B Sınıfı

Saçları ve sakalları tamamen örten bir başlık olmalıdır. Bu başlık elbisenin boyun kısmının içerisine sıkıştırılmalıdır. Damlacıkların saçılmasını önlemek amacıyla bir yüz maskesi giyilmelidir. Sterilize edilmiş pudralanmamış lastik veya plastik eldiven ve ayrıca sterilize edilmiş veya dezenfekte edilmiş özel tozluklar giyilmelidir. Pantolon paçaları özel tozlukların içerisine, elbise bileleri ise eldiven içerisine sıkıştırılmış olmalıdır. Koruyucu kıyafet lif veya partikül vermemeli ve vücudun saçtığı partikülleri tutmalıdır.

100. B kalitesindeki alanlarda her çalışma dönemi (periyod) için veya izleme sonuçlarıyla kanıtlanmış olması koşuluyla, en azından günde bir kez, çalışan her personele temiz, sterilize edilmiş kıyafet verilmelidir.
101. Temiz alan kıyafetleri, bulaşmaya neden olacak partikülleri üzerinde toplamayacak ve bu partikülleri daha sonra ortama vermeyecek şekilde yıkanmalı veya temizlenmelidir. Bu tür kıyafetler için ayrı bir yıkama tesis kullanılması tercih edilir. Uygun olmayan temizlik veya sterilizasyon işlemleri ile kıyafetlerin liflerinin zedelenmesi, kıyafetlerin partikül verme riskini artırabilir. Yıkama ve sterilizasyon işlemleri yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.

Tesisler

102. Temiz alanlarda tüm yüzeyler, partikül veya mikroorganizmaların birikmesini veya çevreye saçılmasını en aza indirmek ve temizleme ajanları ve dezenfektanların kullanıldığı yerlerde tekrarlanan uygulamalarına imkan vermek için, düzgün, geçirgen ve çatlak olmayan şekilde olmalıdır.
103. Toz birikmesini azaltmak ve temizliği kolaylaştırmak için temizlenemeyecek özellikle girintiler bulunmamalıdır. Ekipman, kaplar, raflar ve raf gibi düz çıkıntılar en az düzeyde olmalıdır. Kapılar dikkatle tasarımlanmış olmalı ve temizlenemez girintilerin bulunması önlenmelidir; Bu nedenle sürme kapılar arzu edilemez.
104. Asma tavanlar, üstlerinde kalan boşluktan kaynaklanabilecek bulaşmayı önlemek üzere, sızdırmaz şekilde kapatılmalıdır.
105. Borular ve hava kanalları, temizlenmesi güç girintiler meydana getirmeyecek şekilde yerleştirilmiş olmalıdır.
106. Mümkün olan her yerde lavabo ve drenajlardan kaçınılmalı, aseptik işlemlerin yapıldığı alanlarda bunlar bulunmamalıdır. Eğer bunlar alanda bulunuyorsa, mikrobik bulaşma riskini en aza indirecek şekilde tasarımlanmış ve yerleştirilmiş olmalı ve bakımı yapılmalıdır. Bunlar kolay temizlenebilir ve etkin kapanlar (trap) ile bağlanmış olmalı ve geri tepmeyi önleyecek şekilde hava kesintisi (air breaks) ile donanmalıdır. Tabandaki herhangi bir yüzey kanalı açık ve sığ olmalı, kolay temizlenebilmeli ve alan dışındaki drenajlara bağlantısı mikrobiyal

bulaşıkların içeriye sızmasını önleyecek tarzda olmalıdır.

107. Elbise değişme odaları, değişmenin değişik safhalarını ayırmak için hava kilidi olarak tasarlanmalı ve böylelikle partikülden koruyucu elbiselerin, partikül ve mikroorganizmalar ile bulaşmasını asgariye indirmek için kullanılmalıdır.

Bunlar filtre edilerek püskürtülen hava ile etkin şekilde yıkanmalıdır (temizlenmelidir). Bazı hallerde giriş ve çıkış için ayrı değişme odaları kullanmak arzu edilebilir. El yıkama imkanları sadece değişme odalarında sağlanmalıdır.

108. Hava kilidinin kapıları aynı anda açılmamalıdır. Aynı anda birden fazla kapının açılmasını önlemek amacıyla karşılıklı bir kilitleme sistemi veya bir görüntülü ve/veya sesli uyarı sistemi çalıştırılmalıdır.

109. Filtre edilmiş hava verilerek etrafını çeviren alanlara oranla pozitif basınç bütün operasyon şartlarında devam ettirmeli ve alan etkin bir şekilde yıkanmalıdır. En büyük risk taşıyan bölümün korunması için özel bir dikkat sarfedilmelidir. Bu bölüm, ürünün veya ürünle temas halinde olan temizlenmiş materyalin, hemen çevreye açık olduğu yerdir. Özellikle patojenik, yüksek toksik, radyoaktif veya canlı virüs veya bakterilerin veya ürünlerin kapalı (muhafazalı) tutulması gereken hallerde, hava sağlanması ve basınç farkları ile ilgili çeşitli tavsiyelerin değiştirilmesi gerekebilir.

Bazı operasyonlarda temiz alandan atılan hava için dekontaminasyon tesisleri bulunması ve arıtma işlemi gerekli olabilir.

110. Hava akış düzeninin bir bulaşma riski doğurmadığı gösterilebilmelidir. Örneğin hava akımının, çevresine partikül saçan kişi, işlem ve makinalardan, yüksek ürün riskine sahip olan alanlara partikül yaymadığından emin olunmalıdır.

111. Hava besleme sisteminin arıza yaptığını gösteren bir uyarı sistemi sağlanmalıdır. Basınç farklarının önemli olduğu alanlara, basınç farklarını ölçen cihazlar yerleştirilmelidir. Bu basınç farkları düzenli olarak kaydedilmelidir.

Ekipman (Cihazlar-Makinalar)

112. Bir konveyör bandı, sürekli olarak sterilize olmadıkça (örneğin: Sterilizasyon tüneline), temiz B sınıfı bir alan ile daha düşük hava temizliğindeki bir proses alanı arasındaki bir bölmeden geçmemelidir.

113. Ekipman bağlantıları ve tesisatları mümkün olduğunca temiz alan dışında, bakım ve onarım yapılabilecek şekilde yerleştirilmeli ve tasarlanmalıdır. Eğer sterilizasyon işlemi gerekiyorsa, bu işlem mümkünse söz konusu ekipmanın tamamen montajından sonra yapılmalıdır.

114. Ekipmanın bakımının temiz alan içerisinde yapıldığı durumlarda, öngörülen temizlik ve/veya asepsi standartlarına bakım sırasında uyulamamış veya devam ettirilememiş ise, prosesin tekrarlanmasından önce alan temizlenmeli ve gereken hallerde dezenfekte edilmelidir.

115. Sterilizatörler, hava filtrasyon sistemleri, su işleme sistemleri, distilasyon cihazları da dahil olmak üzere tüm ekipman, planlanmış bakım ve validasyona tabi tutulmalıdır. Bakım işlemlerinden sonra bu cihazların kullanımı, kalite kontrol tarafından onaylanmalıdır.

116. Su işleme üniteleri, uygun kalitede suyun güvenilir bir biçimde üretilmesini sağlayacak şekilde tasarlanmalı, inşa edilmeli ve bakımı yapılmalıdır. Bu üniteler tasarlanmış kapasitelerinin üzerinde çalıştırılmamalıdır. Su, mikroorganizmaların üremesine engel olacak

şekilde üretilmeli, saklanmalı ve dağıtılmalıdır (Örneğin, su 70°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda daimi olarak sirküle ettirilmelidir).

Sanitasyon

117. Temiz alanların sanitasyonu özellikle önemlidir. Bu alanlar kalite kontrol departmanı tarafından onaylanmış yazılı bir programa bağlı sıklıkta ve iyi bir şekilde temizlenmelidir. Dezenfektanların kullanılması halinde birden fazla dezenfektan tipi kullanılmalıdır. Dirençli suşların gelişmesini saptamak amacıyla düzenli izleme programı yürütülmelidir.
118. Dezenfektanlar ve deterjanlar mikrobiyal bulaşma yönünden izlenmeli, seyreltilmiş çözeltiler önceden temizlenmiş kaplar içerisinde saklanmalı, eğer sterilize edilmemişlerse uzun süre saklanmamalıdır. Kısmen boşalmış kaplara ilave yapılmamalıdır.
119. Ulaşılamayan yerlerde mikrobiyolojik bulaşmayı azaltmak için temiz alanların fumigasyonu (gazlı dezenfeksiyon yapılması) yararlı olabilir.
120. İşlemler sırasında temiz alanlar planlı aralıklarla mikrobiyal sayım yapılarak izlenmeli; aseptik çalışmaların yapıldığı yerlerde bu izlemeler daha sık yapılmalı ve sonuçları serinin onaylanması esnasında dikkate alınmalıdır. Sistem validasyonları, temizlik ve fumigasyon gibi üretim dışı işlemler sonrasında da izleme yapılması bazı hallerde gerekebilir.

Proses (İşlem)

121. Sterilizasyon öncesi safhalar da dahil olmak üzere, tüm proses basamaklarında bulaşmayı en aza indirecek önlemler alınmalıdır.
122. Diğer farmasötik ürünlerin işlemlerinin yapıldığı alanlarda, mikrobiyolojik kökenli preparatlar yapılmamalı veya doldurulmamalıdır. Bununla birlikte, ölü organizma aşılı veya bakteri ekstreleri, inaktivasyondan sonra diğer steril farmasötik ürünler ile aynı tesisler içerisinde doldurulabilir.
123. Aseptik prosesler veya anlamlı değişiklikler, prosesi taklit eden bir tarzda steril besi vasatı kullanılarak valide edilmelidir. Bu validasyon saptanmış aralıklarla tekrarlanmalıdır.
124. Validasyonların yürütülecek işlemler için tehlike oluşturmamasına dikkat edilmelidir.
125. Su kaynakları, su arıtma ekipmanları ve arıtılmış su, kimyasal ve biyolojik bulaşma ve uygun olan hallerde endotoksinler açısından düzenli olarak izlenmelidir. İzleme sonuçları ve yapılan herhangi bir işleme ait kayıtlar saklanmalıdır.
126. Aşırı hareketli etkinlikler sonucu yüksek miktarda partikül ve organizma saçılmasını önlemek amacıyla, özellikle aseptik işlemler başta olmak üzere, temiz alanlar içerisindeki aktiviteler en az düzeyde tutulmalı ve personelin hareketleri kontrollü ve metodik olmalıdır. Ortam sıcaklığı ve nemi temiz alanlarda giyilen kıyafetlerin yapısı nedeniyle rahatsızlık yaratacak kadar yüksek olmamalıdır.
127. Başlangıç maddelerindeki mikrobiyolojik bulaşma en az düzeyde olmalıdır. Sterilizasyon öncesinden biyolojik yük (bio burden) izlenmelidir. İzleme sonucunda ihtiyaç olduğu belirlenen durumlarda spesifikasyonlar, mikrobiyolojik kalite gerekliliklerini ihtiva etmelidir.
128. Ortama lif veren kap ve materyallerin varlığı, temiz alanlarda en alt düzeye indirilmeli ve aseptik çalışmalar sırasında tamamen önlenmelidir.
129. Son temizlik işlemlerinden sonra cihaz parçaları, kaplar ve ekipman tekrar bulaşmayacak

bir şekilde saklanmalıdır.

130. Komponentlerin, kapların ve ekipmanın yıkama, kurutma ve sterilizasyonu ile, bunların sterilizasyon ve kullanımı arasında kalan süreler mümkün olduğunca kısa olmalı ve saklama koşullarına uygun olarak bir zaman limitine tabi olmalıdır.
131. Bir çözeltinin hazırlanmaya başlanması ile sterilizasyonu veya bakteri tutucu bir filtreden süzülmesi arasında kalan zaman mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır. Her ürün için, ürünün bileşimi ve öngörülen saklama metodu dikkate alınarak azami bir işlem süresi belirlenmelidir.
132. Ürünlerde sterilizasyon öncesi mikrobiyolojik bulaşma en az düzeyde olmalıdır. Kullanılan metodun etkinliğine ve pirojen mevcudiyeti riskine bağlı olarak belirlenmiş bir "sterilizasyon öncesi bulaşma limiti" mevcut olmalıdır. Özellikle büyük hacimli enfüzyon sıvıları başta olmak üzere tüm çözeltiler, mümkünse dolumun hemen öncesinde bir mikroorganizma tutucu filtreden süzülmalıdır.
133. Aseptik çalışmanın yürütülmekte olduğu temiz alanda kullanılacak gerekli komponentler, kaplar, ekipman veya herhangi bir başka materyal sterilize edilmeli ve duvara gömülmüş ve sızdırmazlığı sağlanmış çift kapılı sterilizatörlerden geçirilerek içeri alınmalıdır. Bulaşmayı önlediği sonucuna ulaşan bir başka prosedür de aynı amaçla kullanılabilir.
134. Herhangi bir yeni prosedürün etkinliği valide edilmeli ve validasyon düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Proses veya ekipman üzerinde herhangi bir anlamlı değişiklik yapılmışsa validasyon tekrarlanmalıdır.

Sterilizasyon

135. Tüm sterilizasyon prosesleri valide edilmelidir. Uygulanan sterilizasyon metodu halen yürürlükte olan Avrupa Farmakopesi veya benzeri başka bir Farmakopede yazılı değilse veya basit bir sulu veya yağlı solüsyon için kullanılmamışsa özel bir dikkat gösterilmelidir. Pratik ve mümkün olan hallerde seçilecek metod ısı sterilizasyonu olmalıdır. Sterilizasyon prosesi her koşulda ruhsata esas bilgilere ve imalat yetkisine uygun olmalıdır.
136. Herhangi bir sterilizasyon prosesi uygulanmadan önce, onun ürün için uygunluğu, proses edilecek her yükleme tipi için tüm noktalarda istenen sterilizasyon şartlarına ulaşabilme etkinliği gösterilmelidir. Bu iş, planlanmış aralıklarla, en azından yılda bir kez veya ekipmanda anlamlı değişiklikler uygulandığı zamanlarda tekrarlanmalıdır. Sonuçların kayıtları saklanmalıdır.
137. Etkin bir sterilizasyon için materyalin tamamı gereken işleme tabi tutulmalıdır ve proses bunun elde edildiğinden emin olunmasına sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır.
138. Biyolojik indikatörler, sterilizasyonun izlenmesinde yalnızca bir ek metod olarak düşünülmelidir. Bunların kullanılması halinde, bu indikatörlerden materyale mikrobiyal bulaşma olmasını önleyecek kesin önlemler alınmalıdır.
139. Sterilize edilmiş ve sterilize edilmemiş ürünleri birbirinden ayırt edebilecek açık yöntemler mevcut olmalıdır. Ürünleri veya cihaz parçalarını taşıyan her bir sepet, tepsi veya diğer taşıyıcılar, mutlaka materyalin ismini, seri numarasını ve sterilize edilip edilmediklerini açıkça gösterecek şekilde etiketlenmelidir. Uygulanabilir hallerde bir seri veya alt serinin bir sterilizasyon işleminden geçip geçmediğini gösteren otoklav şeritleri gibi indikatörler kullanılabilir. Ancak bunlar o serinin gerçekten steril olduğunu güvenilir şekilde göstermez.

Isı ile Sterilizasyon

140. Her bir ısı ile sterilizasyon periyodu, skala boyutu uygun olan bir zaman-sıcaklık grafik kağıdı üzerine veya uygun hassasiyet ve doğruluğa sahip bir başka uygun ekipman üzerine kaydedilmelidir. Sıcaklık, yükün veya yüklenmiş kazanın validasyonlar sırasında tespit edilen en soğuk noktasına yerleştirilmiş prob ile ölçülmeli ve tercihen bu prob aynı pozisyona yerleştirilen bağımsız bir sıcaklık probu ile kontrol edilmelidir. Grafik kağıdı veya fotokopisi seri kayıtlarının bir parçasını oluşturmalıdır. Ayrıca, kimyasal ve biyolojik indikatörler de kullanılabilir, ancak bu indikatörler fiziksel kontrollerin yerini almamalıdır.
141. Sterilizasyon periyodunun ölçülmesine başlanmadan önce sterilize edilecek yükün tümünün gereken sıcaklığa ulaşabilmesi için yeterli zaman bırakılmalıdır. Bu bekleme zamanı proses edilecek her yükleme tipi için ayrı ayrı tespit edilmelidir.
142. Isı ile sterilizasyon periyodunda, yüksek sıcaklık safhası tamamlandıktan sonra, sterilize edilmiş yükün soğutma sırasında bulaşmasını önleyecek tedbirler alınmalıdır. Herhangi bir soğutma sıvısı veya gazı ürün ile temas ederse, bunlar sterilize edilmelidir. Ancak sızıntı yapan herhangi bir kabin kullanım için onaylanmayacağına saptandığı haller istisnadır.

Buhar ile Sterilizasyon (Nemli Isı)

143. Proses, hem basınç hem de ısı kullanarak izlenmelidir. Isı kaydedicisi normal halde ısı kontrol ediciden bağımsız olmalıdır ve aynı zamanda bağımsız bir ısı göstergesi olmalıdır. Sterilizasyon periyodu süresince rutin olarak gösterge okunarak kayıt kağıdındaki değerlerle karşılaştırılmalıdır. Kazanın alt tarafında drenajı olan sterilizatörler için ısı kayıt işleminin tüm sterilizasyon periyodu süresince, bu noktadan da yapılması gerekebilir. Eğer vakum fazı sterilizasyon periyodunun bir parçası ise, kazanda sık sık kaçak testleri yapılmalıdır.
144. Kapalı kaplardaki ürünler hariç olmak üzere, sterilize edilecek materyaller havanın ortamdaki uzaklaştırılmasına ve buharın nüfuz etmesine imkan sağlayacak, fakat sterilizasyon sonrasında tekrar bulaşmayı engelleyecek bir materyal ile sarılmalıdır. Yükleniş olan tüm parçalar gerekli sıcaklıktaki su veya doymuş buhar ile gerekli zaman süresince temas etmelidir.
145. Sterilizasyon için kullanılan buharın uygun kalitede olduğundan ve ürün veya ekipmanın bulaşmasına yol açacak düzeyde katkı maddeleri içermediğinden emin olunmalıdır.

Kuru Isı

146. Kullanılan proseste kabin içinde hava dolaşımı mevcut olmalı, içeriye steril olmayan, havanın girişini önleyecek devamlı bir pozitif basınç sağlanmalıdır. İçeriye verilen hava, mikroorganizma tutucu bir filtreden geçirilmelidir. Bu işlem aynı zamanda ortamdaki pirojenlerin uzaklaştırılması için kullanılacaksa, validasyonunun bir bölümü olarak endotoksinler ile (challenge) testleri yapılması gerekebilir.

Radyasyon ile Sterilizasyon

147. Radyasyon (ışınlama) ile sterilizasyon başlıca ısıya hassas materyal ve ürünlerin sterilizasyonu için kullanılır. Birçok farmasötik ürün ve bazı ambalajlama materyalleri radyasyona karşı hassastırlar ve dolayısıyla bu metod ancak ürünün üzerinde zarar verici bir etkisi olmadığı deneysel olarak kanıtlandığı takdirde kullanılabilir. Mor ötesi (Ultraviyole) radyasyonu, normalde kabul edilebilir bir sterilizasyon metodu değildir.
148. Sterilizasyon prosedürü süresince radyasyonun dozu ölçülmelidir. Bu amaçla, dozun miktarından bağımsız olarak ürünün kendisi tarafından alınan dozu kantitatif olarak ölçülebilen

doz ölçüm indikatörleri (dozimetre) kullanılmalıdır. Dozimetreler, yükün içerisine yeterli sayıda ve her kabin içinde mutlaka bir dozimetre bulunmasını sağlayacak yakınlıkta yerleştirilmelidir. Plastik dozimetrelerin kullanılması halinde bunlar, kalibrasyonlarının zaman limitleri içerisinde kullanılmalıdır. Dozimetre absorbanları, radyasyona maruz kalmalarını izleyen kısa bir süre içinde okunmalıdır.

149. Ambalajlama (paketlerin) yoğunluğundaki değişimlerin etkilerinin validasyon prosedürleri yürütülürken dikkate alındığından emin olunmalıdır.
150. Materyallere uygulanacak işlem prosedürleri, radyasyona tabi tutulmuş ve tutulmamış materyallerin birbiriyle karıştırılmasını önlemelidir. Her paket radyasyona maruz bırakılıp bırakılmadığını gösteren radyasyona hassas bir indikatör taşınmalıdır.
151. Total radyasyon dozu, önceden belirlenmiş bir zamana yayılarak uygulanmalıdır.

Etilenoksit ile Sterilizasyon

152. Bu metod, sadece başka bir metodun pratik tatbikinin mümkün olmadığı durumlarda uygulanmalıdır. Proses validasyonu sırasında, gaz arındırma işlemi için verilen sürenin ve koşulların, ürünün veya materyalin tipine göre belirlenmiş olan gaz kalıntılarını ve reaksiyon ürünlerini kabul limitlerine kadar azalttığı ve ürün üzerinde hiç bir hasar verici etkisi olmadığı gösterilmelidir.
153. Gaz ile mikrop hücrelerinin doğrudan teması esastır. Kristaller veya kurutulmuş proteinler içerisinde organizmaların kapalı kalmış olmasını önleyecek tedbirler alınmalıdır. Ambalajlama malzemelerinin yapısı ve miktarı prosesi önemli ölçüde etkileyebilir.
154. Gaza maruz bırakılmadan önce materyaller, işlemin gerektirdiği nem ve sıcaklık ile denge noktasına getirilmelidir. Bu işlem için gereken zaman ile sterilizasyon öncesinde geçen sürenin en az düzeyde tutulması gereği bağdaştırılmalıdır.
155. Her sterilizasyon periyodu, uygulanabilen sayıda, yük içerisine dağıtılan test parçaları kullanılarak uygun biyolojik indikatörler ile izlenmelidir. Bu şekilde elde edilen bilgi seri kayıtlarının bir bölümünü oluşturmalıdır.
156. Biyolojik indikatörler, üreticilerin talimatlarına uygun olarak saklanmalı, kullanılmalı ve performansları pozitif kontroller ile denetlenmelidir.
157. Her sterilizasyon periyodu için, bir periyodun tamamlanması için gereken süre boyunca, kabinin basıncı, sıcaklığı ve nemi ile kullanılan gazın konsantrasyonu ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Sterilizasyon periyodu boyunca ölçülen basınç ve sıcaklık değerleri bir grafik kağıdı üzerine yazdırılmalıdır. Bu kayıtlar seri kayıtlarının bir parçasını oluşturmalıdır.
158. Sterilizasyon sonrasında, gaz kalıntılarını ve reaksiyon ürünlerini belirlenmiş düzeye düşürmek amacıyla, yüklenmiş miktar kontrollü bir şekilde ve iyi havalandırılan bir yerde bekletilmelidir. Bu proses valide edilmelidir.

Son Kaplarında Sterilize Edilemeyen Farmasötik Ürünlerin Filtrasyonu

159. Son kap içinde sterilizasyonun uygulanabildiği durumlarda, tek başına filtrasyon yeterli bir metod olarak kabul edilmez. Halen mevcut olan sterilizasyon metodları için buhar sterilizasyonu tercih edilmelidir. Eğer ürün son kabında sterilize edilemiyorsa, çözeltiler ve sıvılar, önceden sterilize edilmiş bir kaba nominal por büyüklüğü 0.22 mikron (veya daha az) olan veya en azından buna eşdeğer mikroorganizma tutma özelliği olan bir steril filtreden

süzülebilir. Bu tip filtreler, bakterileri ve mantarları uzaklaştırabilir, fakat tüm virüsleri ve mikoplazmaları tutamaz. Filtrasyon işlemini belirli derecede ısı uygulaması ile destekleme hususu düşünülmalıdır.

160. Diğer sterilizasyon metodları ile kıyaslandığında, filtrasyonun kendine özel ek potansiyel riskleri mevcut olduğundan, dolumdan hemen önce, ikinci bir mikroorganizma tutucu steril filtreden süzme işlemi yapılması tavsiye edilebilir. Son steril filtrasyon, dolum noktasına mümkün olduğunca en yakın yerde yapılmalıdır.
161. Ortama lif (fiber) veren filtreler kullanılmamalıdır.
162. Filtrelerin kullanımından hemen sonra (ayrıca filtre kullanılmadan önce yapılması da yararlı olabilir) filtre yekpareliği (integrity), 'habbe noktası testi' (bubble point) gibi uygun bir metod ile kontrol edilmelidir.
163. Validasyon sırasında, bilinen hacimdeki bulk çözeltinin filtreden süzülmesi için geçen zaman ile filtrasyon boyunca kullanılacak basınç farkı tespit edilmeli ve bu değerlerden belirgin sapmalar kaydedilmeli ve araştırılmalıdır. Bu kontrollerin sonuçları kaydedilmeli ve seri kayıtlarına eklenmelidir. Böyle bir kullanış valide edilmedikçe, aynı filtre bir çalışma gününden daha fazla sürede kullanılmamalıdır.
164. Filtre, ürünü oluşturan maddeleri ortamdaki ayırarak veya ürüne madde vererek, ürünü etkilememelidir.

Steril Üretimin Tamamlanması

165. Ürün kapları, uygun şekilde valide edilmiş metodlar ile kapatılmalıdır. Uygun prosedürlere göre alınan numunelerde kapama işleminin doğruluğu (integrity) kontrol edilmelidir.
166. Vakum altında kapatılan kaplardan örnek alınmalı ve bu örneklerin, önceden belirlenmiş uygun bir süre sonunda vakumu koruyup korumadıkları kontrol edilmelidir.
167. Doldurulmuş parenteral ürün kapları, tek tek "Optik Kontrol"a tabi tutulmalıdır. Göz ile kontrol yapıldığında, bu inceleme uygun ve kontrollü aydınlatma ve arka alan önünde yapılmalıdır. Göz ile inceleme yapan kişiler gözlük kullanıyorlarsa, gözlükleri ile beraber düzenli olarak göz ve görüş muayenesinden geçmeli ve optik kontrol sırasında sık olarak ara vermelerine izin verilmelidir. Diğer "optik kontrol" metodları kullanıldığında, proses valide edilmeli ve belirli zaman aralıkları ile kullanılan ekipmanın performansı kontrol edilmelidir.

Kalite Kontrol

168. Bitmiş ürüne uygulanan sterilite testi, sterilitenin güvence altına alınmasında kullanılan bir dizi kontrol önleminin sonuncusu olarak algılanmalıdır.
169. Sterilite testi için alınan örnekler tüm seriyi temsil edebilmelidir, ancak örnekler arasında özellikle en yüksek bulaşma riskine sahip olan bölümlerden alınmış olanlar bulunmalıdır.

Örneğin;

- c) Aseptik olarak dolumu yapılan ürünlerde, dolumun başlangıcında, sonunda ve dolum işleminin belirgin olarak kesintiye uğramasından sonra da numune alınmalıdır.
- d) Son kaplarında ısı ile sterilize edilen ürünler için, yükün en soğuk olası beklenen bölümünden numune alınmasına dikkat edilmelidir.

170. Enjektabl ürünlerde, Avrupa Farmakopesinin metoduna göre suda, ara üründe ve bitmiş üründe endotoksin izlenmelidir. Her ürün tipi için metod valide edilmelidir. Büyük hacimli infüzyon çözeltilerinde, bitmiş üründe, ruhsata esas bilgilerle belirlenen diğer testlere ek olarak, suda ve yarı mamullerde endotoksin her zaman izlenmelidir. Bir örneğin teste uygun olmadığı belirlenmesi durumunda nedeni araştırılmalı ve gerektiğinde düzeltici önlemler alınmalıdır.

EK 2

BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN ÖRNEK ALINMASI

PRENSİP

Bir serinin sadece küçük bir kısmının alındığı örnekleme işlemi önemli bir işlemdir. Ait olduğu seriyi temsil etmeyen örnekler üzerinde yürütülen testlere dayanılarak geçerli kararlar alınamaz. Dolayısıyla doğru örnek almak, kalite güvencesi sisteminin temel bir parçasıdır.

Not : GMP'nin 6. Bölümünde (6.11'den 6.14'e kadar) örneklemeden bahsedilmektedir. Bu ek rehberler başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinden örnek alınmasına ilişkin ek bilgiler vermektedir.

Personel

1. Örnek alan personel, başlangıçta ve daha sonra sürekli olarak, doğru örnek almaya ilişkin eğitim almalıdır. Bu eğitim şu konuları kapsamalıdır:
 - Örnekleme planları.
 - Yazılı örnekleme talimatları.
 - Örnekleme için kullanılan teknikler ve ekipman.
 - Çapraz bulaşma riskleri.
 - Stabil olmayan ve/veya steril olan maddeler için alınması gereken önlemler.
 - Materyallerin, kapların ve etiketlerin görünüşünün değerlendirilmesi ve bunun önemi.
 - Beklenmeyen veya olağandışı durumların kaydedilmesinin önemi.

Başlangıç Maddeleri

2. Başlangıç maddelerinin bir serisini oluşturan tüm kapların aynı maddeyi içerdiğinden emin

olmak, normalde ancak her kaptan ayrı ayrı örnek alınması ve bu örneklerin teşhisinin yapılmasıyla mümkündür. Hiçbir başlangıç maddesi kabının üzerindeki etiketin, o başlangıç maddesini yanlış göstermediğini güvence altına alan valide edilmiş prosedürlerin bulunması koşuluyla, başlangıç maddesi teşhisinin yapılmasıyla mümkündür. Hiçbir başlangıç maddesi kabının üzerindeki etiketin, o başlangıç maddesini yanlış göstermediğini güvence altına alan valide edilmiş prosedürlerin bulunması koşuluyla, başlangıç maddesi kaplarının sadece bir kısmından örnek alınmasına izin verilebilir.

3. Bu validasyonda en az aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Başlangıç maddesi imalatçısının ve satıcısının yapısı ve durumu ile bunların ilaç endüstrisine ilişkin GMP anlayışları.
- Başlangıç maddeleri imalatçısının kalite güvencesi sistemleri.
- Başlangıç maddelerinin üretildiği ve kontrol edildiği imalat koşulları.
- Başlangıç maddesinin ve onların kullanılacağı farmasötik ürünün yapısı.

Bu sistem altında valide edilmiş bir talimatla, başlangıç maddelerinin gelişinde her kabın tek tek tanımlama testine tabi tutulmaması, aşağıda belirtilen durumlar için kabul edilebilir:

- Tek ürün üreten imalatçı veya fabrikadan gelen başlangıç maddeleri.
- Doğrudan imalatçıdan gelen başlangıç maddeleri; Satın alan tarafından kalite güvencesi sistemi, müstahzar imalatçısı veya bu işle resmen görevlendirilmiş bir kuruluşça düzenli olarak denetlenen ve güvenilir bir geçmişi olan imalatçıların mühürlü kaplarında gelen başlangıç maddeleri.

Aşağıdaki durumlarda bir tanımlama prosedürünün tatminkar düzeyde valide edilebilmesi ihtimal dahilinde değildir:

- Üreticisi bilinmeyen veya denetlenmeyen ve komisyoncular gibi aracılardan sağlanan başlangıç maddeleri.
- Parenteral ürünlerde kullanılacak başlangıç maddeleri. Ancak, son kabında sterilize edilmeyen ve/veya aseptik işleme üretilen parenteral ürünlerin başlangıç maddelerinin her kabını tanımlama testi, üretimin uygun bir kademesinde yapılabilir. Bu tür örnekleme ve tanımlama işlemi de valide edilmiş yazılı bir prosedüre göre yapılmalıdır.

4. Bir başlangıç maddesi serisinin kalitesi hakkında, seriyi temsil eden örneklerin alınması ve test edilmesi ile karar verilebilir. Bu amaçla tanımlama testi için alınan örnekler kullanılabilir.

Seriyi temsil edebilecek örneklerin hazırlanması amacıyla alınacak örnek sayısı istatistiksel olarak belirlenmeli ve örnek alma planında belirtilmelidir. Bir karışım örneği hazırlamak için alınacak ayrı ayrı örnek sayısı, maddenin yapısı ve satıcı hakkında bilgiler ve karışım örneğinin homojenitesi dikkate alınarak belirlenmelidir.

Ambalaj Malzemesi

5. Ambalaj malzemelerine ilişkin örnekleme planı en az şu hususları dikkate almalıdır: Gelen miktar, gereken kalite düzeyi, malzemenin yapısı (örneğin primer ve/veya basılı ambalaj malzemesi), üretim metodları ve denetimlere dayalı olarak ambalaj malzemesi üreticisinin kalite güvencesi sistemine ilişkin elde edilmiş bilgiler. Alınacak örnek sayısı istatistiksel

olarak belirlenmeli ve örnekleme planında belirtilmelidir.

EK 3

İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BAŞINÇLI VE ÖLÇÜMLENMİŞ DOZDA AEROSOL PREPARATLARIN İMALATI

PRENSİP

İnhalasyon yoluyla kullanılan ve ölçümleme (dozaj) valfı bulunan basınçlı aerosollerin imalatı, bu farmasötik formun kendisine has yapısından dolayı özel ilgi gerektirir. Bu tip ürünlerin imalatı mikrobiyal ve partiküler bulaşmayı en az düzeyde tutacak koşullarda yapılmalıdır. Valf parçalarının kalitelerinin garanti altına alınması, ayrıca süspansiyonlar söz konusu ise süspansiyonun uniformitesi (tekdüzeliği) özel önem taşır.

Not: Ölçümlenmiş dozda aerosol imalatı, GMP kurallarına göre ve uygulanabilir olduğu takdirde diğer ek kılavuzlara göre yapılmalıdır. Bu kılavuz, bu imalata ait özel konuları vurgulamaktadır.

Genel Hususlar

1. Halen, yaygın olarak imalat ve dolunun metodu mevcuttur. Bunlar;
 - c) İki kademeli (basınçlı dolunun) sistem : Etken madde, yüksek kaynama noktalı bir itici gaz içerisinde süspand edilir, doz kap içine doldurulur, valf kap üzerine geçirilir ve sıvanır.

Düşük kaynama noktalı sürükleyici gaz, valf ucundan içeri enjekte edilerek, bitmiş ürün elde edilir. Buharlaşma kayıplarını azaltmak için, etken maddenin itici gaz içindeki süspansiyonu soğukta muhafaza edilir.
 - d) Tek kademeli (soğukta dolunun) sistemi : Etken madde, itici gazlar karışımı içerisinde süspand edilir ve yüksek basınç ve/veya soğukta muhafaza edilir. Ardından süspansiyon bir kerede doğrudan kabına doldurulur.

Tesisler ve Ekipman

2. Üretim ve dolunun mümkün olduğunca kapalı bir sistemde yürütülmelidir.
3. Ürün veya temiz komponentlerin dış ortama maruz kaldığı durumlarda, alana filtre edilmiş hava verilmelidir. Bu alan en azından D sınıfında olmalı ve hava kilitleri içinden geçerek alana girilmelidir.

Üretim ve Kalite Kontrol

4. Aerosollerini dozlama valfleri, birçok farmasötik komponentten daha karmaşık bir mühendislik işlemi gerektiren parçalardır. Dolayısıyla, spesifikasyonları, örnekleme ve test yöntemleri bu karmaşıklığa uygun olmalıdır. Valf imalatçısının kalite güvencesi sisteminin denetlenmesi özel önem taşır.
5. Tüm akışkanlar (örneğin: sıvı veya gaz halinde iticiler), 0,2 mikrondan daha büyük partikülleri ortandan ayıracak bir filtreden süzölmelidir. Dolundan hemen önce ilave bir filtrasyon yapılması arzu edilir.

6. Kaplar ve valfler, kaydırıcılar gibi üretime yardımcı maddelerle veya mikroplarla bulaşma olmadığından emin olunmasını sağlayacak, valide edilmiş yöntemlerle temizlenmelidir. Temizlik sonrası, valfler temiz ve kapalı kaplarda muhafaza edilmeli ve izleyen işlemler sırasında (örneğin örnek almak gibi) bunların herhangi bir bulaşmaya maruz kalmalarını önlemeye yönelik tedbirler alınmalıdır. Aerosol kapları, dolum hatlarına temiz koşullarda verilmeli veya dolumun hemen öncesinde, hat üzerinde temizlenmelidir.
7. Tüm dolum işlemi boyunca, dolum noktasındaki süspansiyonun tekdüze oluşunu sağlayacak önlemler alınmalıdır.
8. İki kademeli dolum prosesi kullanıldığında, doğru bileşimde bir ürün elde etmek amacıyla, her iki dolum kademesinde de, doğru ağırlıkta dolum yapılması gereklidir. Bu amaçla, her safhada % 100 ağırlık kontrolü yapılması önerilir.
9. Dolum sırasında, istenmeyen sızıntıların (kaçakların) olmadığı kontrol edilmelidir. Sızıntı testleri, mikrobiyal bulaşmaya veya bakiye neme neden olmayacak şekilde yapılmalıdır.

EK 4

SIVILAR, KREMLER VE POMADLARIN İMALATI

PRENSİP

Sıvılar, kremler ve pomadlar, imalat sırasında özellikle mikrobiyal ve diğer bulaşmalara elverişli olabilir. Dolayısıyla, herhangi bir bulaşmayı önlemek amacıyla özel önlemler alınmalıdır.

Not : Sıvı, krem ve pomadların imalatı, yönetmelikte açıklanan GMP kurallarına ve uygulanabilir olduğu takdirde, diğer ek kılavuzlara göre yapılmalıdır. Bu kılavuz, bu imalata özel konuları vurgulamaktadır.

Tesisler ve Ekipman

1. Ürünü bulaşmadan korumak amacıyla, proses ve aktarma işlemlerinde kapalı sistemlerin kullanılması tavsiye edilir. Ürünün ve temiz açık kapların ortama açık olduğu üretim alanları normalde filtre edilmiş havayla etkin biçimde havalandırılmalıdır.
2. Tanklar, kaplar, boru tesisatı ve pompalar, kolaylıkla temizlenebilecek ve gerektiğinde sanitize edilebilecek şekilde tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir. Özellikle, ekipman tasarımı, artıkların birikerek mikrobiyal üremeyi teşvik edebilecek ölü noktaları veya yerleri en az düzeyde içerecek şekilde yapılmalıdır.
3. Cam malzemenin kullanılması mümkün olan yerlerde önlenmelidir. Ürün ile temas eden parçaların yüksek kalitede paslanmaz çelikten olması genelde tercih edilir.

Üretim

4. Üretimde kullanılan suyun kimyasal ve mikrobiyolojik kalitesi belirlenmeli ve izlenmelidir. Mikrobiyolojik üreme riskini önlemek amacıyla, su sistemlerinin bakımına dikkat gösterilmelidir. Su sistemleri herhangi bir kimyasal yolla sanitize edilmişse, valide edilmiş bir yıkama prosedürü uygulanarak sanitizasyon maddesinin etkin biçimde ortamdaki uzaklaştırılması sağlanmalıdır.

5. Tankerlerle gelen bulk materyallerin kalitesi, bulk depolama tanklarına aktarılmadan önce kontrol edilmelidir.
6. Materyallerin, borular vasıtasıyla aktarılırken doğru hedeflere gönderildiğindenemin olunması için gerekli dikkat sarfedilmelidir.
7. Ürünlerin ve temiz kapların ortama açık olduğu alanlara, mukavva fıçı veya tahta palet gibi lif veya diğer bulaştırıcıları çevresine yayan malzeme sokulmamalıdır.
8. Dolum sırasında, karışımların, süspansiyonları, v.b ürünlerin homojenitesinin muhafaza edilmesine dikkat gösterilmelidir. Karıştırma ve dolum işlemleri valide edilmelidir. Dolum işleminin başında, sonunda ve duraklamalardan sonra homojenitenin devam ettiğinden emin olmak için özel bir dikkat sarfedilmelidir.
9. Bitmiş ürünün hemen ambalajlanmadığı durumlarda, azami saklama süresi ve saklama koşulları belirlenmeli ve bunlara uyulmalıdır.

EK 5

BİLGİSAYARLI SİSTEMLER

PRENSİP

Bilgisayarlı sistemlerin, depolama, dağıtım ve kalite kontrol dahil imalat sistemlerinde devreye girmesi, bu kılavuzun başka bölümlerinde verilen prensiplerin dikkate alınması gerekliliğini değiştirmez. Elle yürütülen bir işlemin yerine geçen bilgisayarlı bir sistemde, ürün kalitesinde ve kalite güvencesinde bir azalma sonucu doğmamalıdır. Operatörlerin işleme katılımının azaltılmasına bağlı olarak, önceki sistemin uğrayacağı kayıplara ilişkin ortaya çıkabilecek riskler dikkate alınmalıdır.

Personel

1. Kilit personel ile bilgisayarlı sistemleri çalıştıran kişiler arasında çok yakın bir işbirliği olması gerekmektedir. Sorumluluk taşıyan bireyler, kendi sorumluluk alanları içerisinde, bilgisayarlı sistemlerin yönetim ve kullanımı ile ilgili uygun eğitim almalıdırlar. Bu husus, bilgisayarlı sistemlerin tasarımı, validasyonu, kurulması ve çalışmasına ilişkin uygun deneyimin mevcut olması ve bundan yararlandırılmasını da kapsamalıdır.

Validasyon

2. Yapılması gereken validasyonunun kapsamı, sistemin hangi amaçla kullanılacağı, ileriye dönük (prospektif) veya geriye dönük (retrospektif) olup olmadığı veya yeni elemanların bu sisteme iştirak ettirilip ettirilmeyeceği gibi faktörlere bağlıdır. Validasyon, bir bilgisayar sisteminin tüm yaşam süresinin bir parçası olarak algılanmalıdır. Bu dönem, planlama, spesifikasyon, programlama, test etme, devreye alma, dokümantasyon, işletim, izleme ve değişim safhalarını içerir.

Sistem

3. Ekipmanın, dış etmenlerin sistemi etkilemeyeceği, uygun koşullarda bir ortama yerleştirilmesine dikkat edilmelidir.
4. Sistemin detaylı ve yazılı bir açıklaması, uygulanabilir hallerde şemasını da ihtiva edecek şekilde hazırlanmalı ve bu açıklama güncel tutulmalıdır. Bu açıklama, prensipleri, amaçları emniyet önlemlerini, sistemin kapsamını, bilgisayarın kullanılış yolunun temel özelliklerini ve

diğer sistemler ve prosedürler ile birbirlerini nasıl etkilediğini kapsamalıdır.

5. Yazılım, bir bilgisayar sisteminin kritik bir parçasıdır. Böyle bir yazılımın kullanıcı durumundaki kişi, yazılımın bir "kalite güvencesi sistemine" uygun olarak hazırlandığından emin olmak için tüm uygun önlemleri almalıdır.
6. Uygulanabilir hallerde, sistemde verilerin doğru bir şekilde girişini ve doğru biçimde işlenmesini denetlemek amacıyla yerleştirilmiş iç (built-in) kontroller mevcut olmalıdır.
7. Bilgisayar kullanılan bir sistemin uygulanmasına başlamadan önce, sistemin arzu edilen sonuçların elde edilmesine yeterli olduğu geniş bir şekilde test edilmeli ve kanıtlanmalıdır. Bilgisayarlı sistem, bir manuel sistemin yerini alacak ise, validasyonun ve test etmenin bir parçası olarak, bir süre için her iki sistem paralel olarak çalıştırılmalıdır.
8. Veriler, bu işi yapmaya yetkili kişilerce girilmeli veya tamamlanmalıdır. Yetkisiz kişilerin veri girmesini engellemek amacıyla kullanılan uygun metodlar arasında, anahtarlar, giriş kartları, kişisel şifreler ve bilgisayar terminallerine ulaşımın kısıtlanması gibi yöntemler yer almaktadır. Kişisel şifrelerin değiştirilmesi de dahil olmak üzere, veri girişi ve veri değiştirme için yetki verilmesi, iptali ve değiştirilmesi için belirlenmiş talimatlar bulunmalıdır. Yetkili olmayan kişilerin sisteme girmeye teşebbüs etmeleri durumunu kaydetme imkanı veren sistemlerin bulunması da dikkate alınmalıdır.
9. Kritik bir yerinin elle girişi sırasında (örneğin tartım sırasında bir maddenin ağırlığının ve seri numarasının girilmesi gibi), gerçekleştirilen kaydın doğruluğunu kontrol edecek bir kontrol mevcut olmalıdır. Bu kontrol, ikinci bir operatör veya valide edilmiş elektronik usullerle yapılabilir.
10. Sistem, kritik verilerin girişini yapan veya bunu doğrulayan operatörlerin kimliğini kaydetmelidir. Girilmiş verilere ekleme yapma yetkisi, sadece bu amaçla yetkilendirilmiş kişilerle sınırlandırılmalıdır. Kritik verilerin girilmesine ilişkin herhangi bir değişiklik onaylanmış olmalı ve değişiklik sebepleri kaydedilmelidir. Tüm veri girişlerini ve ilavelerini tam olarak kaydeden sistemler kurulması hususu dikkate alınmalıdır.
11. Bir sistemde veya bilgisayar programında yapılacak değişiklikler, validasyon, kontrol, onaylama ve değişikliğin uygulanması hususlarındaki açıklamaları da içeren belirlenmiş bir prosedüre bağlı kalınarak yapılmalıdır. Böyle bir değişiklik, söz konusu sistemin, değişiklikle ilgili kısmından sorulu olan kişi ile mutabakata varılarak yapılmalı ve değişiklik kaydedilmelidir. Her belirgin değişiklik valide edilmelidir.
12. Kalite denetimi amacıyla, elektronik olarak saklanmış verilerin okunaklı basılı kopyalarını almak mümkün olmalıdır.
13. Veriler, kasıtlı olarak veya kazayla meydana gelebilecek hasarlara karşı, fiziksel veya elektronik vasıtalar ile rehberdeki 4.9 no.lu madde gereğince korunmalıdır. Saklanan verilere ulaşılabilirlik, verilerin dayanıklılığı ve doğruluğu kontrol edilmelidir. Eğer bilgisayar ekipmanında veya programlarda bir değişiklik yapılması isteniyorsa, yukarıda bahsedilen kontroller, kullanılan saklama ortamına uygulanabilir sıklıkta yapılmalıdır.
14. Veriler düzenli aralıklar ile kopyalama (backing-up) yapılarak korunmalıdır. Kopyalanmış bilgi ayrı ve güvenli bir yerde, gerektiği kadar uzun sürede saklanmalıdır.
15. Herhangi bir arıza halinde de çalıştırılması gereken sistemler için uygun alternatif düzenlemeler mevcut olmalıdır. Alternatif düzenlemelerin hizmete girmesi için gereken süre, bu düzenlemelerin olası kullanım aciliyetine bağlı olmalıdır. Örneğin, bir geri çekmeyi

mümkün kılacak gerekli bilgiler, kısa bir süre içerisinde sağlanabilmelidir.

16. Sistemin bozulması veya arızalanması halinde izlenecek prosedürler belirlenmiş ve valide edilmiş olmalıdır. Herhangi bir arıza ve yapılan düzeltici işlemler kaydedilmelidir.
17. Hataları kaydeden, analiz eden ve düzeltici işlemlerin yapılmasına imkan veren bir prosedür hazırlanmalıdır
18. Eğer bilgisayar hizmetleri bir dış firma tarafından veriliyorsa, bu dış firmanın sorumlulukları hakkında açık ifadelerin yer aldığı resmi bir anlaşma yapılmalıdır (Bakınız Bölüm 7).
19. Ürünlerin satış veya sevk için serbest bırakılması bilgisayarlı bir sistem kullanılarak yapılıyorsa, bu sistem sadece yetkili kişinin serileri serbest bırakmasına imkan vermeli ve serileri serbest bırakan kişinin kimliği açık şekilde tanımlanmalı, kaydedilmelidir

EK 6

RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI

PRENSİP

Radyofarmasötiklerin imalatı ve hazırlanması potansiyel olarak tehlikelidir. Risk seviyesi yayılan radyasyonun tipine ve radyoaktif izotopların yarı ömürlerine bağlıdır. Çapraz bulaşmanın ve radyonüklid bulaşıkların birikmesinin önlenmesine, atıkların elden çıkarılmasına özel dikkat sarfedilmelidir. Birçok radyofarmasötiğin üretimi sık sık yapılan küçük ölçekteki serileri için özel itina gösterilmesi gerekebilir. Kısa yarı ömürleri nedeniyle bazı radyofarmasötikler, belli kalite kontrol testlerinin tamamlanmasından önce serbest bırakılırlar. Bu durumda kalite güvencesi sisteminin etkinliği ve bunun devamlı gözetilmesi özellikle önem kazanır.

Not : Radyofarmasötiklerin imalatı, bu ek kılavuzda ve gerekli hallerde steril preparatlara ilişkin olan kılavuz gibi diğer ek kılavuzlarla açıklanan "İyi İmalat Uygulamaları" na uygun olarak yapılmalıdır. Bununla birlikte bazı hususlar, radyoaktif ürünlerin hazırlık işlemlerine özgü olup, bu ek kılavuzlarda değiştirilerek veya daha detaylı halde yer almaktadırlar. Bu imalat, konuyla ilgili diğer ulusal kuralların yanısıra, toplumun ve çalışanların iyonize edici radyasyondan korunmasına ilişkin temel standartları ortaya koyan EURATOM direktiflerine uygun olarak yapılmak zorundadır.

Personel

1. Radyoaktif ürünlerin üretildiği alanlarda istihdam edilmiş tüm personel (temizlik ve bakım elemanları da dahil olmak üzere), bu sınıf ürünler için özel ve ilave bir eğitim almalıdır. Özellikle, personele radyasyondan korunma hususunda detaylı bilgi ve uygun eğitim verilmelidir.

Tesisler ve Ekipman

2. Radyoaktif ürünler, bu iş için ayrılmış ve kendi içinde kapalı (dış ortamdan izole edilmiş) tesislerle depolanmalı, işlenmeli, ambalajlanmalı ve kontrol edilmelidir. İmalat işlemleri için kullanılan ekipman, sadece radyofarmasötikler için ayrılmış olmalıdır.
3. Ürünlerin dış ortamla temas ettiği yerlerde, radyoaktivitenin muhafaza edilmesi için, hava basıncını çevre alanlara göre daha düşük tutmak gerekebilir. Ancak yine de, ürünü çevresel bulaşmadan korumak gereklidir.
4. Steril ürünlerde, ürünlerin ve ürün kaplarının ortama açık olduğu çalışma alanları, steril ürünler için verilen rehberde açıklanan çevre koşullarına uygun olmalıdır. Bu uyum, çalışma

yerlerine laminar akımlı, HEPA filtreden süzölmüş hava verilerek ve giriş noktalarına hava kilidi yerleştirilerek sağlanabilir. Total muhafazalı çalışma yerleri, bu koşullara uyabilir. Bu yerler en azından D sınıfındaki bir çevrede yermalıdır.

5. Radyoaktif ürünlerin işlem gördüğü alanlardan geri dönen hava, tekrar sirküle ettirilmemelidir. Hava çıkışları, radyoaktif partiküller ve gazlardan dolayı meydana gelecek çevresel bulaşmayı önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Örneğin, hava çıkış fanının çalışmadığı durumda, hava çıkış kanallarından temiz alanlara hava girişini engelleyecek bir sistem bulunmalıdır.

Üretim

6. Çapraz bulaşma ve karışıklık riskini en aza indirmek için, değişik radyoaktif ürünlerin aynı çalışma yerlerinde ve aynı zamanda üretilmesi önlenmelidir.
7. Proses validasyonu, inproses kontroller ve proses parametrelerinin ve çevrenin izlenmesi, bir seri veya ürün için testler tamamlanmadan önce kabul veya red kararı alınması gereken hallerde hayati önem arzeder.

Kalite Kontrol

8. Bir ürünün, tüm testleri tamamlanmadan sevk edilmesi gereken haller, o serinin uygunluğuna ilişkin olarak yetkili kişinin, kayıtlara geçmiş resmi bir karar vermesi gerekliliğini ortadan kaldırmaz. Bu durumda, bir ürünün serbest bırakılmasından önce dikkate alınması gereken tüm üretim ve kalite kontrol verilerini detaylı olarak içeren, yazılı bir prosedür mevcut olmalıdır. Ürün sevk edildikten sonra tatminkar olmayan test sonuçlarının elde edilmesi durumunda, yetkili kişi tarafından izlenecek önlemleri açıklayan bir prosedür de bulunmalıdır.
9. Ruhsatname dosyasında aksi belirtilmemişse, her seriye ait referans örnekler saklanmalıdır.

Dağıtım ve Geri Çekme

11. Ürünlerin detaylı dağıtım kayıtları tutulmalı ve hatalı radyofarmasötiklerin kullanımını durdurmaya yönelik önlemleri açıklayan prosedürler mevcut olmalıdır. Geri çekme işlemlerinin kısa bir zaman içerisinde gerçekleşebildiği kanıtlanmalıdır.

EK 7

BEŞERİ BİYOLOJİK FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATI

KAPSAM

Biyolojik kaynaklı farmasötik ürünlerin imalatında kullanılan metodlar, uygun yasal denetlemenin oluşturulmasında kritik bir faktördür. Dolayısıyla biyolojik farmasötik ürünler, çoğunlukla imalat metodlarına göre tanımlanabilir. Aşağıdaki imalat metodlarına göre hazırlanan biyolojik kaynaklı farmasötik ürünler, bu ek kapsamına girecektir:

- e) r-DNA teknikleriyle elde edilenler hariç, tüm mikrop kültürleri,
- f) Rekombinant DNA veya hibridoma teknikleri ile elde edilenler de dahil olmak üzere, tüm mikrop ve hücre kültürleri,
- g) Biyolojik dokulardan ekstre edilenler,
- h) Embriyoda veya hayvanlarda üretilen canlı ajanlar,

(a kategorisindeki ürünlere, bu kılavuzda yer alan tüm prensipler uygulanamayabilir).

Not : Bu kılavuz hazırlanırken, Dünya Sağlık Örgütü'nün imalat tesisleri ve kontrol laboratuvarları için öngördüğü genel gereklilikler yeterince dikkate alınmıştır.

Bu kılavuz, özel biyolojik ürün sınıfları için düzenlenmiş detaylı koşulları içermez.

PRENSİP

Ürünlerin ve imalat işlemlerinin tabiatından dolayı, biyolojik farmasötik ürünlerin imalatı, kendine has belirli hususlar taşır. Biyolojik farmasötik ürünlerin imalat, kontrol ve kullanım şekil, bazı önlemlerin alınmasını gerekli kılar.

Yüksek düzeyde kararlılık sağlayabilen fiziksel ve kimyasal teknikler kullanılarak üretilen geleneksel farmasötik ürünlerden farklı olarak, biyolojik farmasötik ürünlerin üretimi, hücre kültürü yapılması veya canlı organizmalardan madde ekstraksiyonu gibi biyoloji k işlemleri ve materyalleri içerir. Bu biyolojik işlemler, doğal değişkenlikler gösterebilir ve dolayısıyla yan ürünlerin türleri ve yapısı farklı olabilir. Buna ilaveten, bu çoğaltma proseslerinde kullanılan materyaller, mikrobiyal bulaştırıcıların üremesi için uygun ortamlar sağlarlar.

Biyolojik farmasötik ürünlerin kontrolleri, genellikle fiziko-kimyasal tayinlere kıyasla daha büyük sapmalar gösteren biyolojik analiz tekniklerini içerir. Dolayısıyla biyolojik farmasötik ürünlerin imalatında, inproses kontroller büyük bir önem taşır.

Biyolojik farmasötik ürünlerin kendilerine has özellikleri, GMP kurallarının dikkatle yorumlanmasını gerekli kılmaktadır ve bu ekin hazırlanmasında bu husus dikkate alınmıştır.

Personel

1. Biyolojik farmasötik ürünlerin imal edildiği alanlarda istihdam edilen tüm personel (temizlik, bakım ve kalite kontrol ile ilgilenenler de dahil), imal edilen ürünlere ve yaptıkları işlere ilişkin özelleştirilmiş eğitim almalıdırlar. Personele ilgili bilgiler, hijyen ve mikrobiyoloji hakkında eğitim verilmelidir.
4. Üretim ve kalite kontrolden sorumlu kişilerin, bakteriyoloji, biyoloji, biyometri, kimya, tıp eczacılık, farmakoloji, viroloji, immünoloji ve veteriner hekimlik gibi ilgili bilimsel disiplinlerde yeterli temeli olmasının yanısıra, proses için yönetim fonksiyonlarını yerine getirebilecek yeterli pratik deneyimi de mevcut olmalıdır.
3. Ürün emniyeti için, personelin bağıışıklık durumunun dikkate alınması gerekebilir. Üretim, bakım, test ve hayvan bakımında çalışan personel (ve teftiş personeli), gerekli durumlarda, spesifik aşular ile aşılmalı ve düzenli olarak sağlık kontrolünden geçirilmelidir. Personelin enfeksiyöz ajanlar, kuvvetli toksinler ve allerjenlere maruz kalma probleminin ötesinde, bir üretim serisinin enfeksiyöz ajanlarla bulaşma riskini de önlemek gerekir. Ziyaretçiler genelde üretim alanlarından uzak tutulmalıdır.
5. Bağıışıklık durumu ürünün kalitesini ters yönde etkileyebilecek derecede değişen personelin üretim alanlarında çalışması engellenmelidir. BCG aşısı ve Tüberkülin ürünlerinin üretimi, bağıışıklık durumları düzenli olarak kontrol edilen veya göğüs röntgeni ile dikkatle izlenen personel ile sınırlı tutulmalıdır.
5. Bir çalışma günü boyunca, personelin canlı organizmalara veya hayvanlara maruz kalmaları mümkün olan alanlardan, diğer ürünlerin veya başka organizmaların işlem gördüğü alanlara geçişi önlenmelidir. Eğer böyle bir geçiş önlenemiyorsa, kıyafet ve ayakkabıların

değiştirilmesi ve gerektiği takdirde duş alınması gibi açıkça tarif edilmiş dekontaminasyon önlemlerine, bu tür üretimlerde çalışan personel tarafından uyulmalıdır.

Tesis ve Ekipman

6. Üretim tesislerinin partiküler ve mikrobiyal bulaşması ile ilgili çevre kontrolünün derecesi, hammaddelerin bulaşma düzeyi ve bu düzeyin bitmiş üründeki riski de hesaba katılarak, ürün ve üretim kademesine göre adapte edilmelidir.
7. Özellikle canlı organizmaların kullanıldığı imalat safhalarında, biyolojik farmasötik ürünler arasında söz konusu olan çapraz bulaşma riski nedeniyle, tahsis edilmiş tesis ve ekipman kullanımı, kampanya tipi üretim yapmak ve kapalı sistemler kullanmak gibi, tesis ve ekipmana yönelik ilave ek önlemler almak gerekebilir. Ürün yapısının yanısıra, kullanılan ekipman da çapraz bulaşmayı önlemek amacıyla yapılacak ayırmanın derecesini belirler.
8. Prensipten olarak, BCG aşısı üretiminde ve tüberkülin ürünleri için canlı organizma işlenmesinde, sadece bu işe ayrılmış tesisler kullanılmalıdır.
9. İnaktivasyon işlemi tamamlanıncaya kadar, Bacillus anthracis, clostridium botulinum ve clostridium tetani ile yapılan işlemler ayrı tesislerde gerçekleştirilmelidir.
10. Spor oluşturan diğer organizmalar için de, tahsis edilmiş tesis içerisinde aynı anda birden çok ürünün işlem görmemesi şartıyla, kampanya tipi üretim yapılması kabul edilebilir.
11. Monoklonal antikorlar ve r-DNA teknikleri kullanılarak hazırlanan ürünler için, aynı alan içinde kapalı biyofermentör sistemler kullanılarak aynı zamanda üretim yapılması kabul edilebilir.
12. Mahsul toplama sonrasındaki işlem kademeleri, çapraz bulaşmayı önleyecek yeterli önlemler alınması şartıyla, aynı üretim alanında, aynı zamanda yürütülebilir. Ölü aşılarda ve toksoidler için bu şekilde paralel çalışma, sadece kültürün inaktivasyonundan ve zehirsizleştirme (detoksifikasyon) işleminden sonra yapılmalıdır.
13. Steril ürünlerin işlenmesinde pozitif basınçlı alanlar kullanılmalıdır. Ancak çevreye bulaşmanın önlenmesi için, patojenlere maruz kalınan noktalarda yer alan alanlarda negatif basınç bulunması kabul edilebilir. Patojenlerin aseptik olarak işlenmesi amacıyla negatif basınçlı alanların veya emniyet kabinlerinin kullanıldığı durumlarda, bu kabin veya alanlar pozitif basınçlı bir steril bölge ile çevrilmelidir.
14. Hava filtrasyon üniteleri, ilgili proses alanına özel olmalı ve canlı patojenik organizmaların muamele gördüğü alanlardan çıkan hava, tekrar dolaşıma verilmemelidir.
15. Üretim alanları ve ekipmanın yerleşimi ve tasarımı, temizlik ve dekontaminasyon (örneğin, gazlama ile) işlemlerinin etkin biçimde yapılabilmesine olanak sağlanmalıdır. Temizlik ve dekontaminasyon prosedürlerinin yeterliliği valide edilmelidir.
16. Canlı organizmaların işlenmesi sırasında kullanılan ekipman, işlem sırasında kültürleri saf ve dış kaynaklardan bulaşmayacak halde muhafaza edecek şekilde tasarlanmalıdır.
17. Boru sistemleri, vanalar ve hava çıkış (vent) filtreleri, temizlik ve sterilizasyon işlemlerini kolaylaştıracak şekilde tasarlanmalıdır. "Yerinde temizlenen" veya "Yerinde sterilize edilen" sistemlerin kullanımı teşvik edilmelidir. Fermentasyon kapları üzerinde bulunan vanalar, tümüyle buhar ile sterilize edilebilir olmalıdır. Hava çıkış filtreleri hidrofobik özellikte olmalı ve öngörülen ömürleri valide edilmelidir.
18. Primer muhafaza sistemleri, sızıntı riski taşımayacak şekilde tasarlanmalı ve bu husus

test edilerek gösterilmelidir.

19. Patojenik mikroorganizmaları taşıyabilme olasılığı olan sıvı atıkları, etkin biçimde dekontamine edilmelidir.
20. Biyolojik ürünlerin ve işlemlerin değişkenliğinden dolayı bazı katkı maddeleri ve yardımcı maddelerin (Örneğin tampon maddeler) üretim sırasında ölçülmesi veya tartılması gereklidir. Bu durumlarda, üretim alanında bu maddelerin küçük miktarlarda stokları bulundurulabilir.

Hayvan Barınakları ve Bakımı

21. Bir kısım biyolojik ürünlerin imalatı için hayvanlar kullanılmaktadır. Örneğin polio aşısı için maymunlar, yılan antivenomları için atlar ve keçiler, kuduz aşısı için tavşanlar, fareler ve hamsterler ve serum gonadotropin için atlar gibi. Buna ek olarak, çoğu serum ve aşının kalite kontrolünde de hayvanlar kullanılmaktadır. Boğmaca aşısı için fareler, pirojenite testi için tavşanlar, BCG aşısı için kobaylar gibi.
22. Biyolojik ürünlerin üretiminde ve kontrolünde kullanılan hayvanlara ait barınaklar, üretim ve kontrol alanlarından ayrılmalıdır. Bazı başlangıç maddelerinin türetilmesi için kullanılan kalite kontrol ve emniyet testlerinde kullanılan hayvanların sağlık durumları izlenmeli ve kaydedilmelidir. Bu tür alanlarda çalışan personel için özel kıyafet ve kıyafet değiştirme yeri sağlanmalıdır. Biyolojik farmasötik ürünlerin üretiminde ve kalite kontrolünde maymunların kullanıldığı durumlarda, Dünya Sağlık Örgütü'nün biyolojik maddelere ilişkin geçerli kurallarında (No. 7) yer alan gereklilikler dikkate alınmalıdır.

Dokümantasyon

23. Biyolojik başlangıç maddelerinin spesifikasyonlarında, kaynak, menşee, imalat metodu ve özellikle mikrobiyolojik kontroller olmak üzere uygulanan kontrollere ilişkin dokümantasyona ihtiyaç duyulabilir.
24. Ara ürün ve bulk haldeki biyolojik farmasötik ürünlere ilişkin spesifikasyonların rutin olarak bulunması gerekir.

Üretim

Başlangıç Maddeleri

25. Başlangıç maddelerinin kaynağı, menşee ve uygunluğu açıkca tanımlanmalıdır. Yapılması gerekli olan testlerin uzun zaman aldığı durumlarda, test sonuçları alınmadan önce başlangıç maddelerinin prosesine izin verilebilir. Bu durumlarda bitmiş ürün serbest bırakılması, bu testlerin tatminkar sonuçlar vermesine bağlıdır.
26. Başlangıç maddelerinin sterilize edilmesi gereken durumlarda sterilizasyon işlemi, mümkünse ısı ile yürütülmelidir. Gerekli yerlerde, biyolojik materyellerin inaktivasyonu için diğer uygun metodlar da (radyasyon gibi) kullanılabilir.

Tohum Lot ve Hücre Bankası Sistemi

27. Nesil sayısının çoğaltılmasından veya tekrarlanan alt kültürlerden kaynaklanacak istenmeyen özellik sapmalarını önlemek amacıyla, mikrobiyal kültürler ve hayvanda veya embriyo içerisinde hücre kültürü yoluyla elde edilen biyolojik farmasötik ürünlerin üretimi, bir ana (master) ve çalışma tohum lotu ve/veya hücre bankası sistemine dayandırılarak yapılmalıdır.
28. Tohum lot veya hücre bankası ile bitmiş ürün arasındaki nesil sayısı (çiftlenmeler, geçişler)

ruhsatname dosyasına uygun olmalıdır. Proses boyutunun büyütülmesi, bu temel ilişkiyi değiştirmemelidir.

29. Tohum lotlar ve hücre bankaları, bulaştırıcılar açısından yeterli olarak tanımlanmalı (karakterize edilmeli) ve test edilmelidir. Bunların kullanım için uygunluğu, peşpeşe gelen ürün serilerinin karakteristikleri ve kalitesi ile ispat edilmiş olmalıdır. Tohum lotları ve hücre bankaları, bulaşma veya başkalaşma riskini en alt düzeyde tutacak şekilde oluşturulmalı, saklanmalı ve kullanılmalıdır.
30. Tohum lotunu, hücre bankasını ve gerekli hallerde bunlarla çalışan personeli korumak amacıyla, tohum lotu veya hücre bankasının oluşturulma işlemleri uygun, kontrollü bir ortamda yapılmalıdır. Tohum lot veya hücre bankası oluşturulurken, aynı sırada, aynı alan içerisinde ve aynı kişilerce, başka canlı veya enfeksiyöz materyaller üzerinde (Örneğin virüs, hücre zincirleri veya hücre suşları gibi) işlem yapılmamalıdır.
31. Tohum lotların ve bankaların stabilitesinin isbatı ve geri kazanımına ilişkin veriler belgelendirilmelidir. Saklama kapları sızdırmaz (hermetik) olarak kapatılmalı, anlaşılır şekilde etiketlenmeli ve uygun ısı derecesinde saklanmalıdır. Bunun envanteri çok titizlikle tutulmalıdır. Dondurucuların saklama ısısı devamlı olarak kaydedilmeli ve sıvı azot miktarı düzenli olarak izlenmelidir. Ayar limitlerinden herhangi bir sapma ve yapılan herhangi bir düzelme işlemi kaydedilmelidir.
32. Sadece yetkilendirilmiş personelin maddelerle işlem yapmasına izin verilmeli ve işlemler sorumlu bir kişinin nezareti altında yapılmalıdır. Depolanmış maddelere ulaşma, kontrol altında olmalıdır. Değişik tohum lotları ve hücre bankaları, karışmayı veya çapraz bulaşmayı önleyecek şekilde saklanmalıdır. Tohum lotlarını ve hücre bankalarını bölmek, ayırmak ve parçaları ayrı yerlerde muhafaza etmek, böylece tümünü kaybetme riskini en aza indirmek tercih edilmelidir.
33. Depolama sırasında, ana (master) veya çalışma hücre bankaları ve tohum lot kaplarının tümü aynı şekilde muamele görmelidir. Kaplar saklandıkları yerden çıkarıldıktan sonra tekrar stoka geri ürülmemelidir.

Çalışma Prensipleri

34. Kültür vasatlarının üremeyi arttırıcı özellikleri gösterilmelidir.
35. Fermentönlere veya diğer tanklara maddelerin veya kültürlerin ilavesi ve örnek alınması, bulaşmayı kesinlikle önleyecek şekilde, dikkatle kontrol edilen kontrol altında yürütülmelidir.

İlave etme veya örnek alma işlemi yer aldığı anda, tankların doğru bağlantılarının yapıldığından emin olunması için dikkat edilmelidir.
36. Ürünlerin santrifüj edilmesi ve karışım yapılması aerosol oluşumuna neden olabilir. Canlı organizmaların transferini engellemek amacıyla bu tür işlemlerin kapalı devre (muhafazalı) sistemlerde yapılması gereklidir.
37. Mümkün olduğu takdirde vasatlar, kullanım yerinde sterilize edilmelidir. Uygun olan her durumda, fermentörlere gaz, vasat, asit veya alkali, köpük önleyici maddeler v.b. rutin madde ilaveleri için hat üzerine yerleştirilmiş sterilizasyon filtreleri kullanılmalıdır.
38. Herhangi bir virüs için ortamdaki uzaklaştırılma veya inaktivasyon işlemlerinin uygulanmasının validasyonuna dikkat sarf edilmelidir.
39. İmalat sırasında, virüs inaktivasyonu veya uzaklaştırma işleminin yapıldığı durumlarda, işlem görmüş ürünlerin işlem görmemiş ürünler ile tekrar bulaşması riskini önleyecek tedbirler

alınmalıdır.

40. Kromatografi için çok çeşitli ekipman kullanılmaktadır. Genelde böyle bir cihaz bir tek ürünün saflaştırma işlemi için tahsis edilmeli, seriler arasında stenilize veya sanitize edilmelidir. Prosesindeğişik safhalarında aynı ekipmanın kullanımından kaçınılmalıdır. Kolonların kabul kriterleri, kullanım ömürleri, sanitize edilme veya sterilizasyon metodları tanımlanmalıdır.

Kalite Kontrol

41. Biyolojik farmasötik ürünlerin kalitesinin devamlılığından emin olunmasında, inproses kontroller çok önemli rol oynar. Kalite açısından önemi olan, ancak bitmiş ürün üzerinde yapılamayan bu kontroller (virüslerin ortam uzaklaştırılması gibi), üretimin uygun safhalarında yapılmalıdır.
42. Seri kontrollerinin tekrarlanmasına veya doğrulanmasına yetecek miktarda ara ürün örneklerinin uygun saklama koşulları altında ayrılması ve saklanması gerekebilir.
43. Fermentasyon gibi belirli üretim proseslerinin devamlı izlenmesi gerekir. Bu gibi veriler, seri kayıtlarının bir kısmını oluşturmaktadır.
45. Devamlı kültür kullanılan yerlerde, bu tip üretim metodundan kaynaklanan kalite kontrol gerekliliklerine özel bir dikkat gösterilmelidir.

EK 8

BITKİSEL FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATI

PRENSİP

Genellikle karmaşık ve değişken tabiatları ve belirlenmiş etken maddelerinin sayısı ve az miktarda bulunması nedenleriyle, bitkisel farmasötik ürünlerin imalatında başlangıç maddelerinin kontrolü, saklanması ve prosesi, özel bir öneme sahiptir.

Tesisler

Depolama Alanları

1. Ham (işlem görmemiş) bitkiler ayrı alanlarda depolanmalıdır. Depo alanları iyi havalandırılmalı ve özellikle kemirgenler başta olmak üzere diğer hayvanların haşerelerin içeri girişini önleyecek şekilde donanmış olmalıdır. Ham bitki ile taşınmış olması halinde bu tip hayvan ve mikroorganizmaların yayılmasını ve çapraz bulaşmayı önlemeye yönelik etkin önlemler alınmalıdır. Kaplar havanın serbestçe sirküle etmesine izin verecek şekilde yerleştirilmelidir.
2. Özellikle toz meydana gelen zamanlarda, depolama alanlarının temizliğine ve bakımına özel dikkat sarfedilmelidir.
3. Bitkilerin, ekstrelerin, tentürlerin ve diğer preparatların özel nem, ısı ve ışık koruması koşullarında depolanması gerekebilir. Bu koşullar sağlanmalı ve izlenmelidir.

Üretim Alanı

4. Temizliği kolaylaştırmak ve çapraz bulaşmayı önlemek amacıyla, ham bitkilere ait örnek alma, tartım, karıştırma ve proses etme gibi tozlanma oluşan işlemler sırasında toz toplama sistemi ve yalnızca bu amaç için tahsis edilmiş tesis kullanımı gibi özel önlemler alınmalıdır.

Dokümantasyon

Başlangıç Maddeleri Spesifikasyonları

5. Genel GMP kılavuzunda açıklanan bilgilerin ötesinde (Bölüm 4, madde 4.11) ham haldeki tıbbi bitkilere ait olan spesifikasyonlar, mümkün olduğu ölçüde aşağıdaki hususları içermelidir:
 - Botanik ismi (uygun olduğu takdirde sınıflandırmada kaynak olarak alınanın ismi ile birlikte örn.: Lennaeus).
 - Bitkinin kaynağına ilişkin detaylar (menşei ülke veya bölgesi uygun hallerde yetiştirilmesi, hasat zamanı, toplama usulleri, kullanıma elasıılığı olan pestisidler v.b.).
 - Bitkinin tümünün mü yoksa yalnızca bir parçasının mı kullanıldığı
 - Kurutulmuş bitki satın alındığında kurutma sistemi belirtilmelidir.
 - Bitkinin tanımı, makroskopik ve/veya mikroskopik incelemesi
 - Uygulanabilir hallerde, bilinen etken maddelerin veya tanıtıcı maddelerin teşhisi de dahil olmak üzere, uygun tanımlama testleri. Tanımlama çalışmaları için aslına uygun (otantik) bir numune bulunmalıdır.
 - Uygulanabilir hallerde, tedavi edici aktivitesi bilinen bileşiklerin veya tanıtıcı maddelerin miktar tayini.
 - Olası bir pestisid bulaşmasının belirlenmesine uygun metodlar ve kabul limitleri.
 - Aflatoksinler ve haşere artıkları da dahil olmak üzere, fungal ve/veya mikrobiyal bulaşmaların belirlenmesi için kullanılan testler ve kabul limitleri.
 - Toksik metaller ve benzeri bulaştırıcılar taşıyış testleri.
 - Yabancı materyal için testler.

Fungal ve mikrobiyal bulaştırıcılarla diğer haşere artıklarının azaltılmasına yönelik olarak yapılan herhangi bir işlem belgelendirilmelidir. Bu tür prosedürlere ilişkin spesifikasyonlar mevcut olmalı ve spesifikasyonlarında prosesin, testlerin ve kalıntı limitlerinin detayları yerelmalıdır.

Proses Talimatları

6. Proses talimatları, kurutma, kırma ve eleme gibi ham bitki üzerinde yapılan değişik işlemleri açıklamalı ve kurutma zamanı ve ısı ile parçaların veya partikülün büyüklüğünün kontrolü için kullanılan metodları tarif etmelidir. Talimatlar, ayrıca yabancı maddelerden arındırılması için elekten geçirilmesini veya diğer metodları da tarif etmelidir. Bitkisel bir drog preparatının üretiminde talimatlar, baz veya çözücülerin detaylarını, ekstraksiyon zaman ve ısısının, herhangi bir yoğunlaştırma kademesinin ve kullanılan metodların detaylarını içermelidir.

Örnekleme

7. Bitkisel drogların, tek tek bitkilerin bir kümesi olduğu ve bazı elementlerin heterojen olarak mevcut olduğu gerçeğinden hareketle, örnek alma işlemi, bu konuda özel uzmanlığı olan personel tarafından özel bir dikkatle yapılmalıdır. Her seri kendi belgeleri ile tanımlanmalıdır

Kalite Kontrol

8. Tanımlama testlerini yapabilmek, tağşiş olup olmadığını saptayabilmek, fungal üreme veya haşere artıkları bulunuşunu veya ham bitkilerden oluşan bir teslimatın homojen olup olmadığını belirleyebilmek açısından, kalite kontrol personelinin bitkisel farmasötik ürünler hakkında özel uzmanlığı olmalıdır.

9. Bitkisel drog preparatlarının ve bitmiş ürünün kalitesi ve kimliği şu şekilde test edilmelidir:

Bitmiş ürün üzerinde yapılan kontrol testleri, etken maddelerin bileşimini kalitatif ve kantitatif olarak belirlemeye imkan verecek şekilde olmalı ve bileşimin terapötik aktivitesi olan bileşikler bilinmiyorsa, belirleyici maddeler kullanılarak tespit edilen bir spesifikasyon verilmelidir. Terapötik aktiviteleri bilinen bileşikler içeren bitkisel drog veya bitkisel drog preparatları söz konusu ise, bu bileşikler de belirlenmeli ve kantitatif olarak tayin edilmelidir. Eğer bir bitkisel ilaç, birçok bitkisel droga ait olan preparatları veya birden çok bitkisel drogu içeriyorsa ve her bir etken maddenin kantitatif analizini yapmak mümkün değilse, birden çok etken maddenin topyekün kantitatif analizi yapılabilir. Böyle bir prosedürün gerekliliği kanıtlanmak zorundadır.

EK 9

TIBBİ GAZLARIN İMALATI

Tıbbi gazların üretimi, normalde ilaç firmaları tarafından gerçekleştirilmeyen, ihtisaslaşmış bir endüstriyel proses olduğundan, bu gazların imalatçıları, ilaç endüstrisini yöneten hukuki düzenlemelerden her zaman bilgi sahibi olmayabilirler. Ancak, tıbbi gazlar, birer farmasötik ürün olarak sınıflandırılırlar ve bu gazların imalatı, aşağıda detaylandırılmış olan kurallara ve GMP 'ye uygun olmalıdır.

Personel

1. Serilerin serbest bırakılmasından sorumlu olan yetkili kişi, pratik deneyimi de dahil olmak üzere, tıbbi gazların üretimi ve kontrolü hakkında geniş bilgi sahibi olmalıdır. Tüm personel, tıbbi gazlara ilişkin GMP kurallarını bilmeli ve gaz halindeki farmasötik ürünlerin hasta üzerindeki potansiyel tehlikeleri ve kritik önemi olan hususlar hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Tesisler ve Ekipman

2. Tıbbi gazların imalatı genel olarak kapalı ekipman içerisinde yürütülür. Dolayısıyla ürünün çevre ile bulaşması en az düzeydedir. Ancak diğer gazlar ile çapraz bulaşma riski vardır.
3. Tesisler içerisinde karışma riskini önlemek amacıyla imalat, dolum ve test işlemleri için yeterli alan sağlanmalıdır. Düzenli çalışmayı teşvik etmek için tesisler temiz ve tertipli olmalıdır.
4. Dolum alanları yeterli büyüklükte ve aşağıda sıralanan hususların sağlanabilmesine olanak

verecek düzenli bir yerleşim planına sahip olmalıdır:

- a) Farklı gazlar ve farklı tüp (silindir) büyüklükleri için işaretlenerek ayrılmış alanlar.
 - b) Boş ve dolu tüpleri birbirinden kesin ve açıkça tanımlanabilir şekilde ayıracak bölümler.
 - c) Tüpün, üretimin hangi safhasında olduğunun açık ve seçik olarak belirtilmesi (örneğin "Dolumu Bekliyor", "Dolu", "Test Edilmeyi Bekliyor", "Piyasaya Verilebilir" gibi). Bu çeşitli seviyedeki ayırmalara ulaşabilmek için, kullanılacak metod tüm operasyonun yaygınlığı, karmaşıklığı ve tabiatı ile bağımlıdır. Ancak işaretlenmiş taban alanları, bölmeler, engeller, etiketler ve işaretler uygun şekilde kullanılmalıdır.
5. Doğru gazın doğru tüpe doldurulduğundan emin olmak gerekir. Değişik gazları taşıyan boru hatları arasında hiçbir bağlantı olmamalıdır ve çıkış ağzları (Manifoldlar) üzerinde sadece o çıkış ağızı ile ilişkili gaz veya gaz karışımına ait tüpün valfine uyan dolum bağlantısı takılmış olmalıdır. Böylece yanlış tüpler çıkış ağızına bağlanamaz (manifoldlerin ve tüp valf bağlantılarının kullanımı, ulusal veya uluslararası kurallara bağlı olabilir).
 6. Bakım ve onarım işlemleri tıbbi gazın kalitesi için herhangi bir tehlike arz etmemelidir
 7. Tıbbi gazlar, tıbbi olmayan gazlardan ayrılmış bir alanda doldurulmalıdır ve bu alanlar arasında tüp değişimi yapılmamalıdır.
 8. Tıbbi olmayan gazın kalitesi en azından tıbbi gazın kalitesine eşit olmak ve gaz tüpleri bu kılavuzda yeralan özel koşullara uygun olarak hazırlanmak şartıyla, tıbbi olmayan gazların tıbbi gaz türleriyle aynı hat üzerinde aynı zamanda fakat farklı alanlarda doldurulması kabul edilebilir. Tıbbi olmayan gazlar için ayrılmış dolum alanında, bulaşmayı önlemek amacıyla hat üzerine yerleştirilmiş geri-dönüş önleme valfi mevcut olmalıdır.
 9. Tıbbi gaz tüplerinin teknik özellikleri uygun olmalıdır. Silindir çıkışları "tahrif edilemez" mühürlerle teçhiz edilmelidir.
 10. Sıvılaştırılmış soğutulmuş tıbbi gazlar, tıbbi olmayan gazların, tıbbi olan gazların kalitesine eşit olması koşuluyla, aynı tankerlerle sevk edilebilir.

Üretim ve Kalite Kontrol

11. Gaz üretimi, kalite ve safsızlık düzeyleri açısından sürekli izlenmelidir.
12. Sıvılaştırılmış soğutulmuş tıbbi gazların ana saklama kaplarından diğer yerlere tüm nakil işlemleri, bulaşmayı önlemeye yönelik olarak tasarlanmış olan yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.
13. Daha önce gönderilmiş aynı gazı ihtiva eden bulk saklama tanklarına yeni gaz sevkiyatları ilave edilebilir. Bu durumda, aşağıdakilerden biri uygulanır:

- Son teslimatın ilavesinden önce, teslimattan örnek alınarak test edilmeli ve olumlu sonuç alınmalıdır; veya,
- Eğer bitmiş ürün tek bir gazdan oluşuyorsa, yeni teslimat bulk depolama tankına eklendikten sonra, karıştırılmış sevkiyatlardan bir örnek alınmalıdır veya dolum hattının dolumdan önce bu karıştırılmış sevkiyatlardan oluşan gaz ile temizlenmesi şartıyla, doldurulan silindirden örnek alınabilir.
- Eğer bitmiş ürün, birçok gazın karışımı ise, her bir

komponent ayrı ayrı test edilmelidir.

14. Tıbbi gaz çıkış ağızları (Manifold), sadece bir tek gaz veya belirlenen bir gazlar karışımı için uyumlu ve ayrılmış olmalıdır.

15. Dolum ekipmanının ve boru tesisatının temizliği ve gaz geçirme işlemleri, yazılı prosedürlere göre yapılmalı ve dolum hattının kullanımına izin verilmeden önce, hat içerisinde temizlik maddeleri veya diğer bulaştırıcıların kalıp kalmadığı kontrol edilmelidir.

16. Yeni tüpler ve herhangi bir basınç testinden sonra kullanıma geri dönen tüplerin içi, gözle kontrole tabi tutulmalıdır.

17. Dolum öncesi kontroller aşağıdaki hususları içermelidir:

- Her bir valf ve tüp çöküntü, kaynak yanığı ve diğer hasarlar ile sıvı yağ ve gres yağı mevcudiyeti açısından, dışından gözle muayene edilmelidir.
- Her bir tüp veya kriyojenik kaplara ait valf bağlantısı, kap içerisinde bulunan tıbbi gaz için uygun tipte olup olmadığı açısından kontrol edilmelidir.
- Hidrostatik testin gerektiği şekilde yapılıp yapılmadığı kontrol edilmelidir.
Her tüp yapılan en son hidrostatik testin tarihini gösteren şekildkodlanmalıdır.
- Her bir tüpün renk kodu ve etiketi kontrol edilmelidir.

18. Tekrar dolum için geri dönmüş tüpler aşağıdaki gibi hazırlanmalıdır:

Tüp içinde kalabilen bir gaz artığı her kaptan uçurulmalıdır. Kabın boşaltılması, gazlama (kısmi basınçlandırma ve sonra uçurma) veya vakumlama (en az 25 inch civa seviyesine kadar örneğin mutlak basınç 150 milibardan aşağı olacak noktaya kadar) ile yapılmalıdır. Alternatif olarak her bir tüp için bakiye gazın tüm analizi yapılabilir. Gazı dışa uçururken, silindiri ters çevirerek herhangi bir likit bulaştırıcısının da dışarıya atılmasına yardımcı olunmalıdır.

19. Tüpler, doldurulduğunda emin olmak üzere uygulanabilir metodlar ile kontrol edilmelidir.

20. Çok-tüplü bir manifold üzerinden tüplere tek bir tıbbi gazın doldurulduğu durumlarda, manifold üzerindeki tüplerin her değiştirilmesinde tüplerden biri alınarak, her manifold dolununun tanımlama ve saflık testi yapılmalıdır.

21. Tek bir tıbbi tüplere tek tek doldurulduğu durumlarda, kesintisiz olarak gerçekleşen her dolum sürecinden en az bir tüp alınarak tanımlama testi ve miktar tayini yapılmalıdır. Aynı personel, aynı ekipman ve aynı seriye ait bulk gaz ile bir vardiyada yapılan dolum, "kesintisiz dolum süresine" örnek olarak verilebilir.

22. İki farklı gazın tek bir tüpte karıştırılmasıyla üretilen bitmiş ürünlerde, her tüp, gazlardan birinin tanımı ve miktarı açısından test edilmeli ve her bir manifold dolumundan en az bir tüpte, karışımı oluşturan diğer gazın tanımı için test edilmelidir.

23. Üç farklı gazın tek bir tüpte karıştırılmasıyla üretilen bitmiş ürünlerde her tüp, gazlardan ikisinin tanımı ve miktar tayini için test edilmeli ve her manifold dolumundan en az bir tüp de karışımı oluşturan üçüncü gazın tanımı için test edilmelidir.

Gazların dolumdan önce, hatta (inline) karıştırıldığı (nitrozoksit/oksijen karışımı gibi) hallerde dolumu yapılan gaz karışımının sürekli olarak analizi gereklidir.

24. Bir tüpe birden çok gaz dolduruluyorsa, dolun prosesi gazların her tüpte doğru olarak karıştığından ve tamamen homojen olduklarından mutlaka emin olunmasını sağlamalıdır.
25. Her dolmuş tüp, sızıntı (kaçak) açısından uygulanabilir bir metod kullanılarak test edilmelidir (valf çevresine sızıntı belirleyici bir çözelti uygulanması gibi).
26. Kullanıcıya sunulmak üzere kriyojenik kaplara sıvılaştırılmış kriyojenik gaz doldurulduğu hallerde, her kapta tanımlama testi ve miktar tayini yapılmalıdır.
27. Dolun yapan firmanın tanklarından alınan örneğe ait analiz sertifikası vermesi şartıyla müşteri tarafından muhafaza edilen kriyojenik kaplara, hareketli bir teslimat tankından yerinde dolun yapılması halinde örnek alınması gerekmez.
28. Herhangi bir başka şekil belirtilmemişse örnek saklanması gerek yoktur.

Etiketleme

29. Her tüp (silindir) etiketlenmeli ve renkle kodlandırılmalıdır. Seri numarası ayrı bir etikette olabilir.

Depolama ve Serbest Bırakma

30. Tüm tüpler, dolundan sonra yetkili kişi tarafından serbest bırakılıncaya kadar karantinada tutulmalıdır.
31. Gaz tüpleri bir muhafaza altında ve aşırı sıcaklıklardan korunarak depolanmalıdır. Depo alanları temiz, kuru, iyi havalandırılan ve yanıcı/parlayıcı maddeler bulunmayan alanlar olmalıdır.
32. Depo düzenlemesi; farklı gazların, dolu ve boş tüplerin birbirlerinden ayrılmasına olanak sağlamalı ve stok dönüşümüne imkan verecek şekilde olmalıdır.

EK 10

FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONİZASYON RADYASYONUNUN KULLANIMI

GİRİŞ

İyonizasyon radyasyonu (ışınlaması); biyolojik yükü azaltmak, başlangıç maddelerinin, ambalaj malzemelerinin sterilizasyonu ve kan ürünlerinin muamelesi de dahil olmak üzere, imalat işlemleri esnasında değişik amaçlarla kullanılabilir.

İki tip radyasyon işlemi vardır. Radyoaktif bir kaynaktan Gamma radyasyonu ve bir hızlandırıcıdan yüksek enerjili elektron radyasyonu (Beta Radyasyonu).

Gamma Radyasyonu

İki değişik işlem modeli uygulanabilir:

- (iii) Seri Modeli : Ürün, radyasyon kaynağı civarındaki sabit yerlerde yerleştirilmiştir ve radyasyona maruz kaldığı sürece yüklenemez veya boşaltılamaz.
- (iv) Devamlı Model : Ürün, otomatik bir sistem vasıtasıyla ürünleri radyasyon hücresine taşınır, uygulanabilir hızda ve belirlenmiş bir yol boyunca radyasyon kaynağına maruz

kalarak geçer ve hücre dışına çıkar.

Elektron Radyasyonu

Ürün; devamlı veya eşit aralıklarla nabız ritmindeki ve ürün geçiş yolu boyunca ileri geri taranan yüksek enerji elektronlarından (Beta Radyasyon) geçmek üzere taşınır.

Sorumluluklar

1. Radyasyon ile. muamele, ilaç üreticisi veya radyasyon tesisi operatörü tarafından kontrat altında (bir 'Kontrat İmalatçı') yürütülebilir. Her ikisi de uygun "İmalat Yetkisi" sahibi olmalıdır.
2. İlaç imalatçısı, radyasyon hedeflerine erişilmesi de dahil olmak üzere, ürünün kalite sorumluluğunu taşır. Radyasyon tesisi operatörü, imalatçı tarafından istenilen radyasyon dozunun ışınlama kabına (örneğin; ürünlerin ışınlandığı en dış kap) verildiğinden emin olunmasının sorumluluğunu taşır.
3. Geçerliliği kanıtlanmış limitleri de dahil olmak üzere, ürün için gerekli doz ruhsatname dosyasında belirtilmelidir.

Dozimetri (Radyasyon Ölçümü)

4. Dozimetri,. absorbe edilen dozun, dozimetreler kullanılarak ölçülmesi şeklinde tanımlanır. Tekniğin anlaşılması ve doğru kullanılması, validasyon, devreye alma ve prosesin kontrolü için esastır.
5. Rutin dozimetrelerin her serisinin kalibrasyonu, ulusal veya uluslararası standarta karşı izlenebilir olmalıdır. Kalibrasyonun geçerlilik süresi belirtilmeli, geçerliliği kanıtlanmış olmalı ve buna uyulmalıdır.
6. Normal olarak, rutin dozimetrelerin kalibrasyon eğrilerinin belirlenmesinde ve ışınlamadan sonra bunların absorbanslarındaki değişikliği ölçmede aynı alet kullanılmalıdır. Eğer başka bir alet kullanılırsa, her aletin mutlak absorbansı tesbit edilmelidir.
7. Kullanılan dozimetrenin tipine bağlı olarak, rutubet miktarındaki değişiklik, ısı derecesindeki değişiklik, ışınlama ile ölçümleme arasında geçen zaman ve doz oranı da dahil olmak üzere beklenen hataların sebepleri hesaba alınmalıdır.
8. Dozimetrelerin absorbansındaki değişikliği ölçmek için kullanılan aletin dalga boyu ve onların kalınlığını ölçmek için kullanılan alet, stabilitesine, amaç ve kullanım esasına göre tesbit edilmiş aralıklarla düzenli kalibrasyon kontrollerine tabi olmalıdır.

Prosesin Validasyonu

9. Validasyon, prosesin (örneğin absorbe edilmesi hedeflenmiş dozun ürüne verilmesinin), beklenen sonuçlara ulaşılabileceğinin ispat edilmesi faaliyetidir.

Validasyon için gereklilikler, "Farmasötik ürünlerin imalatında iyonizasyon radyasyonunun kullanımı" kılavuzu için not bölümünde, daha geniş olarak verilmiştir.

10. Validasyon kapsamında, ürünle birlikte belirli bir yerleşim düzeninde paketlenmiş ışınlama kabındaki absorbe edilen doz dağılımını gösterecek doz haritalaması da yer almalıdır.
11. Bir radyasyon prosesi spesifikasyonu en azından aşağıdakileri ihtiva etmelidir:

- c) Ürün ambalajının detayları
- d) Işınlama kabı içinde ürün yükleme modeli (leri). Ürünler karışımının ışınlama kabında birbirinden farklı ürünlerin bulunmasına izin verildiği zaman, yoğun üründe hiç bir şekilde düşük dozlamamanın olmaması veya diğer ürünlerin yoğun ürün tarafından hiç bir gölgelemeye maruz kalmaması için özel gösterilmesi gerekir. Her karışık ürün düzenlemesi, belirlenmiş ve valide olmalıdır.
- c) Işınlama kaplarının kaynak etrafına yükleme modeli (seri modelinde) veya hücre içinden geçiş yolu (devamlı modelde).
- d) Üründe absorbe olmuş dozun en yüksek en en düşük limitleri ve ilişkilendirilmiş olan rutin dozimetri).
- e) Işınlama kabına absorbe olmuş dozun en yüksek ve en düşük limitleri ve bu absorbe edilmiş dozu izlemek için ilişkili rutin dozimetre
- f) Doz oranı, doza maruz kalmanın maksimum zamanı, doza maruz 'bırakılma sayısı v.s, dahil diğer proses parametreleri.

Işınlama bir kontrat altında sağlandığında; ışınlama proses spesifikasyonundan en az (d) ve (e) maddeleri kontratın bir bölümünü teşkil etmelidir.

Tesisin Devreye Alınması

Genel

12. Devreye alma; ışınlama tesisinin proses spesifikasyonlarına göre çalıştırıldığında, önceden belirlenmiş limitler içinde devamlı işlevini yapacağına ait kanıtların elde edilmesi ve dokümanite edilmesi denemeleridir.

Bu ek'e göre, önceden tesbit edilmiş limitler; ışınlanma kabı tarafından absorbe edilmek için tasarlanmış en yüksek ve en düşük dozlarıdır. Tesisin çalışmasında, operatörün bilgisi olmadan kaplara bu limitlerin dışında bir doz verilmesine olanak tanıyacak değişiklikler olmamalıdır.

13. Devreye alma aşağıdaki unsurları ihtiva etmelidir.

- a) Tasarım
- b) Doz haritalaması
- c) Dokümantasyon
- d) Tekrar devreye alış için gerekler

Gamma Işınlayıcılar

14. Tasarım Işınlayıcının içinde herhangi bir spesifik noktadaki bir ışınlanma kabının belli bir bölümü tarafından absorblanan doz başlıca aşağıdaki faktörlere dayanır:

- a) Kaynağın aktivitesi ve geometrisi.

- b) Kabın kaynağa olan mesafesi.
- c) Zaman ayarlayıcı veya taşıyıcı band hızı tarafından kontrol edilen ışınlanma süresi.
- d) Kaynak ile kabın belli bir parçası arasındaki, diğer ürünler de dahil, materyalin yapısı ve yoğunluğu.
15. Absorblanan total doz ayrıca, devamlı ışınlayıcı içinden kapların geçtiği yola, veya seri ışınlayıcılar içinde yükleme şekline ve etkide bırakılma devrelerinin (cycle) sayısına bağlıdır.
16. Sabit geçiş yolu olan devamlı ışınlayıcılar veya sabit yüklerle şekli olan seri ışınlayıcılar ve belirli bir kaynak gücü ve ürün tipi için operatör tarafından kontrol edilen kilit parametre, taşıyıcı band hızı ve zaman ayarıdır.
17. Doz Haritalaması:
- Doz haritalaması yöntemi için; ışınlayıcı, taklit ürünlerle veya eşit yoğunluktaki temsili bir ürünle paketlenmiş ışınlanma kapları ile doldurulmalıdır. Dozimetreler en az üç yüklenmiş ışınlanma kabına yerleştirilmeli ve bu kaplar etrafları benzer veya taklit ürünlerle çevrelenmiş olarak ışınlayıcı içinden geçmelidir.
- Eğer ürün tek düze olarak paketlenmemişse, dozimetreler daha fazla sayıda kaplara yerleştirilmelidir.
18. Dozimetrelerin konumlandırılması, ışınlanma kabının ebadına bağlı olacaktır. Örneğin; 1 x 1 x 0.5 metreye kadar olan kaplarda; kap boyunca dış yüzeyler dahil 3 boyutlu 20 cm. lik ızgara düzeni uygun olabilir.
- Eğer en düşük ve en yüksek dozun beklendiği konumlar, daha önceki ışınlayıcı performans karakterinden biliniyorsa, bazı dozimetreler, ortalama doz bölgelerinden kaldırılabilir ve en fazla doz alan bölgelerde 10 cm. lik bir ızgara düzeni teşkil etmek üzere yerleştirilir.
19. Bu işlemin sonuçları, belirlenmiş fabrika parametreleri, ürün yoğunluğu ve yükleme şekli için üründe ve kabın yüzeyindeki minimum ve maksimum absorblanan dozları verecektir.
20. İdeal olarak, doz detay planlaması denemelerinde, daha yüksek hassasiyetleri nedeniyle 'referans dozimetreler' kullanılmalıdır. Rutin dozimetrelere izin verilebilir, ancak onların yanına referans dozimetrelerin, en düşük ve en yüksek dozun beklenen pozisyonlarına ve her bir tersine katlanmış ışınlanma kabının rutin izleme pozisyonuna yerleştirilmesi tavsiye edilir. Dozun gözlemlenen değerleri, ters katlanmış ölçümlenin sapmalarından da tahmin edilebileceği gibi, tesadüfi belirsizlikler taşıyabilecektir.
21. Rutin dozimetrelerle ölçülen gözlemlenen en düşük doz, tüm ışınlanma kaplarının gereken en düşük dozu .aldıklarından emin olunması için, kullanılan rutin dozimetrenin tesadüfi değişkenliği hakkındaki bilgilere göre ayarlanacaktır.
22. Doz haritalaması esnasında, ışınlayıcının parametreleri sabit tutulmalı, izlenmeli ve kaydedilmelidir. Kayıtlar, dozimetri sonuçları ve meydana getirilen diğer kayıtlarla beraber, saklanmalıdır.

Elektron Işın Işınlayıcıları

23. Tasarım

Işınlanan ürünün belirli bir bölümü tarafından absorblanan doz birinci derecede aşağıdaki

faktörlere bağlıdır.

- a) Işının karakteristiği; Bunlar; elektron enerjisi, ortalama ışın akımı, tarama (scan) genişliği ve tarama tekdüzeliğidir.
- b) Taşıyıcı bandın hızı.
- c) Ürün bileşimi ve yoğunluğu.
- d) Çıkış penceresi ile ürünün belirli bölümü arasındaki materyalin bileşimi, yoğunluğu ve kalınlığı.
- e) Çıkış penceresinin kaba olan mesafesi.

24. Operatör tarafından kontrol edilen kilit parametreler, ışının karakteristikleri ve taşıyıcı bandın hızıdır.

25. Doz Haritalaması

Doz detay planlaması talimatı için, dozimetreler; sahte ürün meydana getiren homojen absorbe edici levhaların tabakaları arasına veya tek düze yoğunluktaki temsil eden ürünlerin tabakaları arasına, elektronların en yüksek yayılma aralığında en az 10 ölçümleme yapılabilecek şekilde yenleştirilmelidir.

18'den 21'inci maddeye kadar da atıf yapılmalıdır.

26. Doz haritalaması sırasında ışınlayıcının parametreleri sabit tutulmalı, izlenmeli ve kayıt edilmelidir. Kayıtlar, dozimetri sonuçları ve oluşturulan diğer tüm kayıtlarla birlikte saklanmalıdır.

Tekrar Devreye Alma

27. Proseste veya ışınlayıcıda, ışınlanma kabına doz dağılımını etkileyecek bir değişiklik varsa (örneğin; kaynak kalemlerin değişimi), devreye alma tekrarlanmalıdır. Tekrar devreye almanın boyutu, ışınlayıcıdaki değişikliğin boyutuna veya yer alan yükteki değişikliğin boyutuna bağlıdır. Şüphe halinde tekrar devreye alma işlemi yapılmalıdır.

Tesisler

28. Tesisler, çapraz bulaşmayı önlemek için ışınlanmış ürünlerin ışınlanmamış ürünlerden ayrılmasını sağlayacak şekilde tasarımlanmalı ve çalıştırılmalıdır. Materyallerin kapalı ışınlanma kaplarında işlem gördüğü yerlerde, birinin diğeri ile bulaşması (karışması) riskinin hiç olmaması koşulu ile, ilaç ürünlerini, ilaç olmayan ürünlerden ayırmak gerekemeyebilir. Ürünlerin, kaynaktan radyonüklidlerle herhangi bir bulaşma ihtimali mutlaka ortadan kaldırılmalıdır.

Proses etme

29. Işınlanma kapları, validasyon sırasında tesbit edilmiş olan belirli yükleme şekil (leri) ne göre paketlenmiş olmalıdır.

30. Proses esnasında ışınlama kaplarına uygulanan radyasyon dozu, valide edilmiş dozimetri (radyasyon ölçümlenmesi) yöntemlerine göre izlenmelidir. Bu doz ile, kabın içindeki ürün

tarafından absorblanan doz arasındaki ilişki; proses validasyonu ve tesisin devreye alınışı esnasında mutlaka saptanmış olmalıdır.

31. Işınlanmış ve ışınlanmamış kapları birbirlerinden ayırmaya yardımcı olmak için radyasyon indikatörleri kullanılmalıdır. Ancak bunlar, ayırıcı olarak ya da prosesin yeterliliğine işaret eden tek araç olarak kullanılmamalıdır.
32. Işınlanma hücreleri içinde karışık yüklemelerin proses edilmesi; sadece bireysel olarak kapların aldıkları radyasyon dozunun belirlenmiş limitler içinde kaldığı devreye alma denemelerinden veya diğer kanıtlardan bilindiği takdirde yapılmalıdır.
33. Gereken radyasyon dozu tasarımı olduğu şekilde bir defadan daha fazla etkide bırakılma veya birden fazla tesis içinden geçiriliş ile veriliyorsa, bu "Ruhsatname" sahibinin kabulü ile olmalı ve önceden saptanmış zaman dilimi içinde meydana gelmelidir. Işınlama sırasında planlanmamış duraklamalar, eğer ışınlanma prosesinde önceden kabul edilmiş zaman sınırını aşarsa, bu duraklamalar ruhsatname sahibine bildirilmelidir.
34. Işınlanmış ürünler, her zaman ışınlanmamış ürünlerden mutlaka ayrılmış olmalıdır. Bu; ışınlanma indikatörlerinin kullanılması (Madde 31) ve tesislerin uygun tasarımı (Madde 28) gibi yöntemlerle gerçekleştirilebilir.

Gamma Işınlayıcılar

35. Devamlı prosesleme modeli için, dozimetrelerden en az ikisi ışınlanmanın tüm zamanı içinde ışın etkisinde kalacak şekilde yerleştirilmelidir.
36. Seri model için, dozimetrelerin en az ikisi en düşük ışın pozisyonu ile bağlantılı olarak, ışın etkisinde kalacak şekilde yerleştirilmelidir.
37. Devamlı proses modeli için, kaynağın doğru pozisyonunun pozitif bir göstergesi olmalı ve kaynak pozisyonu ile taşıyıcı band hareketi arasında birbirini kilitleyen sistem bulunmalıdır. Band hızı devamlı izlenmeli ve kaydedilmelidir.
38. Seri modeli proses için, kaynağın hareketi ve etkide kalma süreleri her seri için izlenmeli kaydedilmelidir.
39. İstenilen dozun verilişi için, kaynak zayıflaması ve kaynak ilaveleri halinde zaman kurgunun veya taşıyıcı band hızının ayarlanması gerekir. Kurgunun veya hızın geçerlilik süresi kaydedilmeli ve buna uyulmalıdır.

Elektron Işın Işınlayıcıları

40. Her kap üzerine bir dozimetre yerleştirilmelidir.
41. Ortalama ışın akımının, elektron enerjisinin, tarama genişliğinin ve taşıyıcı band hızının devamlı kaydı yapılmalıdır. Taşıyıcı band hızı dışındaki bu değişkenler, ana değişikliklerin etkisinde olduklarından, devreye alınma sırasında saptanmış ve belirlenmiş limitler içinde oldukları kontrol edilmelidir.

Dokümantasyon

42. Teslim alınan kaplarla, ışınlanmış ve sevkedilmiş kapların sayıları arasında birbirleri ve ilgili bulunduğu dokümanlar ile uyum hesabı yapılmalıdır. Herhangi bir uyumsuzluk rapor edilmeli ve çözümlenmelidir.

43. Işınlanma tesisi operatörü, bir seri veya sevkiyat içinde, her ışınlanmış kabın aldığı doz aralığını yazılı olarak belgelendirmelidir.
44. Her ışınlama serisinin proses ve kontrol kayıtları, görevlendirilmiş sorumlu kişi tarafından kontrol edilmeli, imzalanmalı ve saklanmalıdır. Saklamanın metodu ve yeri, tesis operatörü ile ürün ruhsatını elinde bulunduran arasında anlaşma ile tespit edilmiş olmalıdır.
45. Validasyon ve tesisin devreye alınması ile ilgili dokümantasyon, tesis tarafından proses edilmiş en son ürünün son kullanım tarihinden bir yıl sonrasına veya serbest bırakılışından en az 5 yıl sonrasına kadar (hangisi daha uzun süre ise) saklanmalıdır.

Mikrobiyolojik İzleme

46. Mikrobiyolojik izleme, ilaç üreticisinin sorumluluğudur. Bu ürünün üretildiği yerde çevre izlenmesini ve ruhsatname dosyasında belirtildiği üzere, ışınlama öncesi izlemeyi de içerebilir.