



PINEWOOD
B I O T E C H



1.KISIM

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN TEMEL GEREKLİLİKLER

BÖLÜM 1

KALİTE YÖNETİMİ

Prensip

Üretim yeri izin belgesinin 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 İyi İmalat Uygulamalarını 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. Üretim yeri izin sahibini ve mesul müdürü bağlayan ek yasal sorumluluklar da bulunmaktadır.

Kalite güvence, iyi imalat uygulamaları (İİU), kalite kontrol ve kalite risk yönetimi 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

1.1 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 İİU 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, İİU gereklilikleri dikkate alınarak tasarlanmalı ve geliştirilmelidir;
- (ii) Üretim ve kontrol işlemleri açıkça belirtmeli ve İİU'ya adapte edilmelidir.
- (iii) Yönetim sorumlulukları açıkça belirtilmelidir;
- (iv) Doğru başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinin üretilmeleri, temini ve kullanılmalara 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, mesul müdür 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 (İİU)

1.2 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 kontrol ile ilgilidir. İİU'nun temel gereklilikleri şunlardır;

- (i) Tüm üretim prosesleri açıkça belirlenmeli, deneyimlerin ışığı altında sistematik olarak yeniden gözden geçirilmelidir. Bu prosesler ile farmasötik ürünlerin sürekli olarak istenen kalitede ve spesifikasyonlarına uygun olarak üretilebildikleri gösterilmelidir;
- (ii) Üretim proseslerinin kritik basamakları ve proseslerde yapılan belirgin değişiklikler valide edilmelidir;
- (iii) İyi imalat uygulamaları 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 formuna özellikle eldeki olanaklara göre uygulanabilir şekilde açık ve anlaşılabilir bir dille yazılmalıdır;
- (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 anlamlı sapma tümüyle 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) Piyasaya arz edilmiş ürünlere ilişkin şikayetler incelenmeli, kalite hatalarının sebepleri araştırılmalı, hatalı ürünlere ilişkin uygun önlemler alınmalı ve durumun tekrarı önlenmelidir.

Kalite Kontrol

1.3 Kalite kontrol, İİU'nun 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 İİU 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 gerçekten 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, mesul müdür 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.

Ürün Kalitesinin İncelenmesi

1.4 Sadece ihraç amaçlı ürünler de dahil olmak üzere bütün lisanslı tıbbi ürünlerin düzenli periyodik veya dönemsel kalite incelemeleri, herhangi bir eğilimi belirlemek ve ürünü ve proses gelişimini tanımak amacıyla mevcut prosesin tutarlılığını, hem başlangıç materyalleri hem de bitmiş ürün için mevcut spesifikasyonların uygunluğunun doğrulanması amacıyla gerçekleştirilmelidir. Normalde bu tür incelemeler, daha önceki incelemeler de göz önüne alınarak, yıllık olarak yapılmalı ve dokümente edilmelidir ve en azından aşağıdaki unsurları içermelidir:

- (i) Üründe kullanılan ambalaj materyalleri dahil başlangıç materyallerinin incelenmesi, özellikle yeni kaynaktan olanlar.
- (ii) Kritik in-proses kontrollerinin ve bitmiş ürün sonuçlarının incelenmesi.

- (iii) Belirlenen spesifikasyonu/spesifikasyonları karşılayamayan serilerin incelenmesi ve bunların araştırılması.
- (iv) Bütün önemli sapmaların veya uygunsuzlukların, bunların ilgili araştırmalarının ve sonuçta alınan düzeltici ve önleyici aksiyonların etkinliğinin incelenmesi.
- (v) Proseslerde veya analitik metotlarda yapılan bütün değişikliklerin incelenmesi.
- (vi) Üçüncü ülke (sadece ihracat) dosyaları için olanlar dahil başvurusu yapılan/izin verilen/reddedilen ruhsat varyasyonlarının incelenmesi.
- (vii) Stabilite izleme programının sonuçlarının ve herhangi bir ters eğilimin incelenmesi.
- (viii) Kaliteye ilişkin bütün iadelerin, şikayetlerin ve geri çekmelerin ve de bu zamanlarda yapılan araştırmaların incelenmesi.
- (ix) Daha önceki herhangi bir diğer ürün proses veya ekipman düzeltici aksiyon yeterliliğinin incelenmesi.
- (x) Yeni ruhsatların ve ruhsata yapılan varyasyonlar için ruhsatlandırma sonrası taahhütlerin incelenmesi.
- (xi) İlgili ekipman ve HVAC, su, sıkıştırılmış gaz, vb. gibi yardımcı tesislerin kalifikasyon durumu.
- (xii) Güncel olduklarını temin etmek amacıyla Bölüm 7 kapsamında tanımlanan şekilde herhangi bir anlaşmanın incelenmesi.

Birbirinden farklı ise üretici ve ruhsat sahibi, bu incelemenin sonuçlarını ve de düzeltici ve önleyici aksiyonun veya herhangi bir tekrar validasyonun yapılması gerekip gerekmediği hususunu değerlendirmelidir. Bu tür düzeltici aksiyonlar dokümanite edilmelidir. Uzlaşılan düzenleyici ve önleyici aksiyonlar zamanında ve etkin bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Bu aksiyonların devam eden yönetimi ve incelenmesi için yönetim prosedürleri olmalı ve kendi kendini teftiş esnasında bu prosedürlerin etkinliği doğrulanmalıdır. Kalite incelemeleri, bilimsel olarak gerekçelendirildiği sürece, katı dozaj formları, sıvı dozaj formları, steril ürünler, vb. gibi ürün tipine göre gruplandırılabilir.

Ruhsat sahibinin üretici olmadığı durumlarda, çeşitli taraflar arasında, kalite incelemesinin yapılmasında ayrı ayrı sorumlulukları belirleyen geçerli teknik bir anlaşma olmalıdır. Ruhsat sahibiyle birlikte final seri sertifikasyonundan sorumlu mesul müdür kalite incelemesinin zamanında ve doğru şekilde yapıldığını temin etmelidir.

Kalite Risk Yönetimi

1.5 Kalite risk yönetimi, tıbbi ürünün kalitesine olan risklerin değerlendirilmesi, kontrolü, bildirim ve incelenmesi için sistematik bir prosestir. Hem proaktif hem de retrospektif olarak uygulanabilir.

1.6 Kalite risk yönetimi sistemi aşağıdakileri temin etmelidir:

- Kalite riskinin değerlendirilmesi bilimsel bilgiye, proses ile deneyime dayanır ve sonunda hastanın korunması ile bağlantılıdır.
- Kalite risk yönetimi prosesinin efor, formalite ve dokümantasyon seviyesi risk seviyesi ile orantılıdır.

Kalite risk yönetimi proses ve uygulama örnekleri diğerlerine ilaveten Ek 16'da bulunabilir.

BÖLÜM 2

PERSONEL

Prensip

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. Tüm personel kendisiyle ilgili İyi İmalat Uygulamaları 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 tanımlarında yazılı sorumlulukları ve sorumluluklarını yerine getirmeleri için uygun yetkileri olmalıdır. Bu bireylerin görevleri, yeterli kalifikasyon düzeyindeki atanmış vekillerine devredilebilir. İyi İmalat 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 mesul müdür veya diğer yetkili kişilerden oluşur. Normalde, kilit pozisyonlarda bulunan kişiler tam gün görev yapmalıdırlar. Üretim ve kalite kontrol sorumluları birbirlerinden bağımsız olmalıdır. Büyük kuruluşlarda Bölüm 2.5, 2.6, 2.7'de belirtilen fonksiyonları yerine getirmek üzere personel görevlendirmesi gerekebilir.

2.4 Mesul müdürün görevleri şu şekilde özetlenebilir;

a) mesul müdür, her serinin yasal yükümlülüklerine ve ruhsatına uygun olarak üretilip test edildiğini güvence altına almalıdır.

b) ithal edilen her serinin ithal edilen ülkede testten geçtiğini güvence altına almalıdır.

c) Serbest bırakmadan önce her üretim serisinin istenen yükümlülükleri sağladığını kayıt veya dokümanlarla belgelendirmelidir.

Bu görevlerden sorumlu kişilerin istenen kalifikasyona sahip olması, görevlerinin yerine getirmek için sürekli ruhsat sahibinin tasarrufunda olması gerekir. Görevleri sadece diğer kalifiye personele devredilebilir.

2.5 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 departmanına yollanmadan önce mesul müdür 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 devam eğitiminin yapılmasını ve ihtiyaçlara göre adapte edilmesini güvence altına almak.

2.6 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 yapılmasını 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.

2.7 Genelde üretim ve kalite kontrol sorumlularının, 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 kontrol edilmesi ve izlenmesi;
- (iii) Tesis 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) İyi İmalat Uygulamaları gerekliliklerine uyumluluğun izlenmesi;
- (xi) Ürün kalitesini etkileyebilecek faktörlerin izlenmesi amacıyla denetleme, araştırma ve örnekleme yapılması.

Eğitim

2.8 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.

2.9 İyi İmalat Uygulamaları ile ilgili temel teorik ve pratik eğitimin yanı sıra, işe yeni alınan personele de, verilen göreve uygun eğitim verilmelidir. Ayrıca sürekli eğitim de verilerek eğitimin pratik etkinliği periyodik olarak değerlendirilmelidir. Eğitim programları üretim veya kalite kontrol sorumlusu tarafından onaylanmalıdır. Eğitim kayıtları saklanmalıdır.

2.10 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.

2.11 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.

2.12 Kalite Güvencesi kavramı ve bunun anlaşılmasını, uygulanmasını ve geliştirilmesini kolaylaştıracak tüm önlemler, eğitim oturumlarında bütünüyle tartışılmalıdır.

Kişisel Hijyen

2.13 Detaylı hijyen programları oluşturulmalı 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 yönetimde teşvik edilmeli ve eğitim oturumları sırasında geniş olarak tartışılmalıdır.

2.14 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.

2.15 Bulaşıcı hastalığı veya vücudun kısımlarında açık yarası olan personelin farmasötik ürünlerin imalatı ile uğraşmasına önleyen, uygulanabilir tedbirler alınmalıdır.

2.16 İmalat alanlarına giren herkes, yürütülecek işleme uygun koruyucu bir kıyafet giymelidir.

2.17 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.

2.18 Ürün ve ürün ile doğrudan temas eden ekipmanın herhangi bir parçası ile operatörün ellerinin doğrudan teması önlenmelidir.

2.19 Personele, el yıkama tesislerini kullanılmaları konusunda talimat verilmelidir.

2.20 Steril preparatlar gibi özel ürün gruplarının imalatına ilişkin özel gereklilikler ilave kılavuzlarda yer almaktadır.

BÖLÜM 3

TESİSLER VE EKİPMAN

Prensip

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 düşünüldüğünde, 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 getirmediğinden 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 kullanılmalıdır.

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 ardı sıra 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.

3.8 Değişik farmasötik ürünler veya bunların bileşenleri 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 bulunmalıdır.

3.9 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.

3.10 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.

3.11 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.

3.12 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 karışmaları 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 tasarlanmalı 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 korunmalıdır. Mal kabul bölümleri, içeri alınacak materyallerin kaplarının, gerektiğinde saklama (depolama) öncesi temizlenebilmesine olanak verecek şekilde tasarlanmalı 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 sarf edilmelidir.

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 Bakım atölyeleri üretim alanlarından mümkün olduğunca ayrılmış olmalıdır. Yedek parça ve aletlerin üretim alanlarında muhafaza edilmesi durumunda, bu parça ve aletler, bu amaçla ayrılmış oda veya 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 makine 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 metotlara göre belirli aralıklarla kalibre ve kontrol edilmelidir. Bu tip testlerin kayıtları saklanmalıdır.

3.42 Sabit boru sistemleri, içindekini açıkça belirten şekilde işaretle nmeli 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

Prensip

İyi dokümantasyon, kalite güvence sisteminin önemli bir bölümünü oluşturur ve İİU gerekliliklerine uygun olarak çalışmanın anahtarıdır. Kullanılan çeşitli doküman ve ortam türleri üreticinin Kalite Yönetim Sistemi'nde tam olarak açıklanmalıdır. Dokümantasyon, kağıt bazlı, elektronik veya fotoğrafik ortamlar olmak üzere çeşitli şekillerde olabilir. Kullanılan dokümantasyon sisteminin temel amacı, tıbbi ürünlerin kalitesi üzerinde doğrudan veya dolaylı etkisi olan tüm aktiviteleri ortaya koymak, kontrol etmek, izlemek ve kaydetmek olmalıdır. Kalite Yönetim Sistemi, gerekliliklerin anlaşılmasını kolaylaştırmaya yönelik ayrıntılı talimatlar içermeli ve ayrıca çeşitli proseslerin uygun olarak kaydedilmesini ve gözlemlere yönelik değerlendirmeler yapılmasını sağlayarak, gerekliliklerin sürekli olarak uygulandığını göstermelidir.

İİU uygunluğunu yönetmek ve kaydetmek için kullanılan iki tip primer dokümantasyon mevcuttur: talimatlar (yönergeler, gereklilikler) ve kayıtlar/raporlar. Doküman tipine göre gereken iyi dokümantasyon uygulaması seçilmelidir.

Dokümanların doğruluğunun, bütünlüğünün, kullanılabilirliğinin ve okunabilirliğinin sağlanması için uygun kontroller gerçekleştirilmelidir. Talimat dokümanları, hatasız ve yazılı olmalıdır. "Yazılı" ifadesi, verilerin insanların okuyabileceği bir şekle dönüştürüldüğü ortama aktarılmış veya kaydedilmiş anlamına gelmektedir.

Gerekli İİU dokümantasyonu (tipine göre):

Tesis Ana Dsoyası: Üreticinin İİU ile ilgili aktivitelerini açıklayan bir doküman.

Talimat (yönergeler ya da gereklilikler) türü:

Spesifikasyonlar:

Üretim boyunca kullanılan ya da elde edilen ürünlerin ya da materyallerin uymak zorunda olduğu gereklilikleri ayrıntılı olarak açıklar. Kalite değerlendirmesine esas oluşturur.

Üretim Formülleri, Proses, Ambalajlama ve Test Talimatları:

Kullanılacak olan tüm başlangıç materyallerinin, ekipman ve bilgisayar sistemlerine ilişkin ayrıntıları sunar ve tüm proses, ambalajlama, numune alma ve test etme talimatlarını belirtir. Uygulanacak olan proses kontrolleri ve prosesdeki analitik teknolojileri, kabul kriterleri ile birlikte belirtilmelidir (ilgiliyse).

Prosedürler:

(Standart Çalışma Yöntemleri veya SOP olarak da bilinir) belli işlemlerin gerçekleştirilebilmesi amacıyla yöntemleri belirtir.

Protokoller:

Bazı tedbirli işlemlerin gerçekleştirilmesine ve kaydedilmesine yönelik talimatları belirtir.

Teknik Sözleşmeler:

Dışarıdan alınan hizmetler için sözleşme talep edenler ve kabul edenler arasında imzalanır.

Kayıt/Rapor türü:

Kayıtlar:

Aktiviteler, etkinlikler, araştırmalar gibi talimatlara olan uygunluğu göstermek için yapılan çeşitli faaliyetlere ve üretilmiş seri durumunda ise dağıtımı dahil olmak üzere her bir ürün serisinin geçmişine yönelik kanıt sağlar. Kayıtlar, diğer kayıtları oluşturmak için kullanılan işlenmemiş verileri içerir. Elektronik kayıtlar için belirli kullanıcılar, hangi verilerin işlenmemiş veri olarak kullanılacağına karar vermelidir. En azından, kalite kararlarında esas olarak alınan tüm veriler işlenmemiş veri olarak tanımlanmalıdır.

Analiz Sertifikaları:

Ürün veya materyaller¹ numuneleri ile elde edilen test sonuçlarının bir özetini, belirtilen spesifikasyon ile uygunluğuna ilişkin değerlendirmeye birlikte sunar.

Raporlar:

Belirli çalışmaların, projelerin veya incelemelerin gerçekleştirilmesini ve elde edilen bulguları, sonuçları ve önerileri belgeler.

Dokümanların Oluşturulması ve Kontrolü

4.1 Tüm doküman tipleri açıklanmalı ve onlara bağlı kalınmalıdır. Gereklilikler, tüm doküman ortam tipi formları için eşit olarak geçerlidir. Karmaşık sistemler anlaşılır olmalı, uygun bir şekilde belgelenmeli, valide edilmeli ve uygun kontroller yapılmalıdır. Bazıları elektronik ortamda ve bazıları kağıt üzerinde olacak şekilde bir çok doküman (talimatlar ve/veya kayıtlar) hibrid formda olabilir. Hibrid ve homojen sistemler için ana dokümanlar, resmi kopyalar, verilerin kullanılması ve kaydedilmesine yönelik kontrol önlemleri ve ilişkilerin tanımlanması gerekmektedir. Şablonlar, formlar ve ana dokümanlar gibi elektronik dokümanlar için uygun kontroller gerçekleştirilmelidir. İlgili kontroller, saklama süresi boyunca kaydın bütünlüğünü korumaya yönelik olmalıdır.

4.2 Dokümanlar, özenle tasarlanmalı, hazırlanmalı, incelenmeli ve dağıtılmalıdır. Gerekli durumlarda, Ürün Spesifikasyon Dosyaları ile Ürün Ruhsat dosyalarının ilgili bölümlerine uygun olmalıdır. Ana dokümanlardan alınan çalışma dosyalarının yeniden oluşturulması esnasında hata yapılmamasına dikkat edilmelidir.

4.3 Talimatları içeren dokümanlar ilgili ve yetkili kişilerce onaylanmalı, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır. Dokümanlar, açık ve net bir içeriğe sahip olmalı ve özel olarak tanımlanabilmelidir. Geçerlilik tarihi belirtilmelidir.

4.4 Talimat içeren dokümanlar sıralı bir şekilde düzenlenmeli ve kontrolü kolay olmalıdır. Dokümanın dili ve biçimi, kullanım amacına uygun olmalıdır. Standart Çalışma Yöntemleri, İş Talimatları ve Yöntemleri, emir kipinde yazılmalıdır.

¹ Alternatif olarak sertifikasyon, onaylanmış ruhsat dosyası uyarınca seriyle ilgili proses analiz teknolojisi (PAT), parametreler ya da ölçülerden alınan gerçek zamanlı verilerin (özetler ve muafiyet raporları) değerlendirmesine tamamen ya da kısmen bağlı olabilir.

4.5 Kalite Yönetim Sistemi'ndeki dokümanlar düzenli olarak gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir.

4.6 Dokümanlar elle yazılmamalıdır; ancak veri girilmesi gereken dokümanlarda bu veri girişleri için yeterli boşluk bırakılmalıdır.

İyi Dokümantasyon Uygulamaları

4.7 El ile yazılan veri girişleri açık, okunabilir ve silinmeyecek şekilde olmalıdır.

4.8 Kayıtlar, her bir faaliyeti gerçekleştiği zamanda ve tıbbi ürün üretimiyle ilgili tüm önemli faaliyetlerin izlenmesine olanak sağlayacak şekilde yapılmalı veya tamamlanmalıdır.

4.9 Bir dokümandaki veri girişi üzerinde yapılan değişiklikler imzalanmalı ve tarih atılmalıdır; bu değişiklik orijinal bilgilerin okunmasına da olanak sağlayacak şekilde yapılmalıdır. Uygun olduğunda, değişiklik nedeni de kaydedilmelidir.

Dokümanların Saklanması

4.10 Her bir üretim aktivitesi ile ilgili kayıtlar ve bu kayıtların nerede bulunduğu açıkça belirtilmelidir. Saklama süresi boyunca kaydın bütünlüğünü korumaya yönelik güvenlik kontrolleri uygulanmalıdır ve uygun olduğunda valide edilmelidir.

4.11 Daha uzun olan tercih edilmek üzere, ilgili serinin son kullanma tarihi sona erdikten sonra bir yıl veya serinin mesul müdür tarafından onaylanmasından sonra beş yıl süre ile saklanması gereken seri dokümantasyonu için özel gereklilikler mevcuttur. Tıbbi araştırma ürünlere ilişkin seri dokümantasyonu, serinin kullanıldığı son klinik çalışmanın tamamlanmasından ya da resmi olarak sona erdirilmesinden sonra en az beş yıl süre ile saklanmalıdır. Dokümanların saklanmasına yönelik diğer gereklilikler belirli ürün türleri (örneğin ileri tedavi ürünleri) ile ilgili yönetmeliklerde belirlenebilir ve uzun saklama periyotlarının belirli dokümanlara uygulanmasını gerektirebilir.

4.12 Diğer dokümantasyon türlerine ilişkin saklama periyodu dokümantasyonun desteklediği ticari aktiviteye bağlıdır. Ham verileri (örneğin validasyon veya stabilite ile ilgili) içeren, ürün ruhsatındaki bilgileri destekleyen kritik dokümantasyon, ruhsat geçerli olduğu sürece saklanmalıdır. Bir dizi yeni ara verilerin önceki verilerin yerine geçtiği belirli dokümanları (validasyon raporlarını veya stabilite raporlarını destekleyen ham veriler gibi) saklamak uygun görülebilir. Buna ilişkin doğrulama belgelenmelidir ve seri dokümantasyonunun saklanmasına yönelik gereklilikleri göz önünde bulundurmalıdır; örneğin, proses validasyonu verileri söz konusu olduğunda ilgili ham veriler, en az bu validasyona dayanarak serbest bırakılan tüm serilerin kayıtlarının süresi kadar saklanmalıdır.

Aşağıdaki bölümde; gerekli dokümanların bazı örnekleri verilmiştir. Kalite yönetim sistemi ürün kalitesini ve hasta güvenliğini sağlamak için gerekli olan tüm dokümanları tanımlamalıdır.

Spesifikasyonlar

4.13 Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemeleri ve bitmiş ürünlere yönelik uygun şekilde ruhsatlandırılmış ve tarihi belirtilmiş spesifikasyonlar olmalıdır.

Başlangıç ve ambalaj materyallerine ilişkin spesifikasyonlar

4.14 Başlangıç ve primer veya baskılı ambalaj materyallerine yönelik spesifikasyonlar varsa şu referansları içermeli veya sağlamalıdır:

a) Aşağıdakileri içerecek şekilde materyallerin tanımı:

- İsmi ve dahili kod referansı;
- Varsa, farmakope monografi referansı;
- Onaylanmış tedarikçiler ve uygun olduğu takdirde materyalin asıl üreticisi;
- Basılmış materyalin bir örneği;

b) Numune alma ve test etmeye ilişkin talimatlar;

c) Kabul sınırları ile kalitatif ve kantitatif gereklilikler;

d) Saklama koşulları ve önlemler;

e) Tekrar incelemeden önce maksimum saklama periyodu.

Ara ürün ve yarı mamul ürünlere ilişkin spesifikasyonlar

4.15 Ara ürün ve yarı mamul ürünlere ilişkin spesifikasyonlar kritik adımlar açısından veya bunlar satın alınmış veya gönderilmişse mevcut olmalıdır. Bu spesifikasyonlar, uygun olduğu şekilde başlangıç materyallerine veya bitmiş ürünlere ilişkin spesifikasyonlara benzer olmalıdır.

Bitmiş ürünlere ilişkin spesifikasyonlar

4.16 Bitmiş ürünlere ilişkin spesifikasyonlar aşağıdakileri içermeli ya da onlara referans sağlamalıdır:

a) Geçerli durumda ürüne verilen isim ve kod referansı;

b) Formül;

c) Farmasötik form ve ambalaj detaylarının açıklaması;

d) Numune alma ve test etmeye ilişkin talimatlar

e) Kabul sınırları ile kalitatif ve kantitatif gereklilikler;

f) Geçerli durumda, saklama koşulları ve özel taşıma önlemleri;

g) Raf ömrü

Üretim Formülü ve İşlem Talimatları

Üretilecek olan her bir ürün ve seri boyutuna yönelik onaylanmış ve yazılmış üretim formülü ve işlem talimatları mevcut olmalıdır.

4.17 Üretim formülü şunları içermelidir:

a) Spesifikasyonla ilgili ürün referans kodu ile birlikte ürünün ismi;

b) Farmasötik formun, ürün dozu ve seri boyutunun açıklaması;

c) Her birinin miktarı açıklanarak kullanılacak olan tüm başlangıç materyallerinin bir listesi; proses aşamasında ortadan kaybolabilecek herhangi bir madde belirtilmelidir.

d) Uygun şekilde, kabul edilebilir sınırlar ile beklenen nihai verimin ve ilgili ara ürün verimlerinin açıklaması.

4.18 İşlem Talimatları şunları içermelidir:

- a) İşlem yeri ve kullanılacak ana ekipmana yönelik bir beyan;
- b) Kritik ekipmanı hazırlamak için kullanılan yöntemler ya da yöntem referansları (örneğin, temizleme, montaj, kalibrasyon, sterilizasyon);
- c) Planlanan proses için gerekli olmayan ekipmanın ve iş alanının önceki ürünleri, dokümanları veya materyalleri içermediğinin ve ekipmanın temiz ve kullanıma uygun olduğunun kontrolü;
- d) Kademeli işlem talimatlarının detayı [örneğin, materyallerin, ön uygulamaların, materyal ekleme sırasının, kritik proses parametrelerinin kontrolü (süre, sıcaklık, vs)];
- e) Sınırları ile herhangi bir proses kontrolüne ilişkin talimatlar;
- f) Gerektiğinde, uygun görüldüğü takdirde kap, etiketleme ve özel saklama koşulları dahil ürün yarı mamullerinin saklanmasıyla ilişkin gereklilikler;
- g) Takip edilmesi gereken özel önlemler.

Ambalajlama Talimatları

4.19 Her bir ürün, ambalaj boyutu ve tipine ilişkin onaylı ambalaj talimatları mevcut olmalıdır. Bunlar, aşağıdakileri içermeli ya da atıfta bulunmalıdır:

- a) Bulk ve bitmiş ürünün seri numarası dahil ürün adı;
- b) Geçerli olduğu takdirde, farmasötik formun ve büyüklüğün tanımı;
- c) Son kaptaki ürünün sayısı, ağırlığı veya hacmi olarak ifade edilen ambalaj boyutu;
- d) Her bir ambalaj materyalinin spesifikasyonu ile ilgili kod veya referans numarası ile birlikte gerekli tüm ambalaj materyallerinin miktar, boyut ve türü dahil olmak üzere tam listesi;
- e) Uygun görüldüğü takdirde, ilgili basılı ambalaj materyallerinin bir örneği veya kopyası ve ürün seri numarası referansları ve raf ömrü bilgilerinin nereye uygulanacağı gösteren numuneler.
- f) Ekipmanın ve çalışılacak alanın planlanan ambalaj işlemleri için gerekli olmayan, önceki işlemde kalan ürünler, dokümanlar veya materyaller bulunmadığına (hat temizliği) ve ekipmanın temiz ve kullanıma uygun olduğuna yönelik kontrol.
- g) Çalışma başlamadan önce hattın temizliğini sağlamak üzere alanın ve ekipmanın dikkatli incelenmesi dahil izlenmesi gereken özel önlemler;
- h) Önemli yardımcı işlemler ve kullanılacak ekipman da dahil olmak üzere, ambalajlama işleminin tanımı;
- i) Numune alma ve kabul sınırları için in-proses kontrollerin talimatlarla birlikte detayları.

Seri İşlem Kaydı

4.20 Seri işlem kaydı, işlenen her bir seri için tutulmalıdır. Seri işlem kaydı; halihazırda onaylı üretim formülü ve işlem talimatlarının ilgili bölümlerini esas almalıdır ve aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- a) Ürünün adı ve seri numarası;
- b) Üretim başlangıç, önemli ara aşamalar ve üretim bitiş tarihleri ve saatleri;
- c) Her bir işlemin önemli aşamalarını gerçekleştiren operatörün/operatörlerin kimliği (isimlerinin baş harfleri) ve uygun olduğu hallerde, bu işlemleri kontrol eden kişinin adı;
- d) Gerçekte tartılan her bir başlangıç maddesinin miktarının yanı sıra seri numarası ve/veya analitik kontrol numarası (geri kazanılmış veya tekrar işlenmiş materyalin seri numarası)

- ve miktarı dahil)
- e) İlgili proses işlemleri veya olayı ve kullanılan ana ekipman;
 - f) İn-proses kontrollerin kaydı ve bu kontrolleri gerçekleştiren kişinin/kişilerin isimlerinin baş harfleri ve elde edilen sonuç;
 - g) Farklı ve ilgili üretim aşamalarından alınan ürün verimi;
 - h) Üretim formülü ve işlem talimatlarından herhangi bir sapmaya ilişkin imzalı onay ile detayları içeren özel problemler hakkında notlar;
 - i) Proses işlemlerinden sorumlu kişinin onayı.

Not: Valide edilmiş bir proses devamlı olarak izlendiğinde ve kontrol edildiğinde otomatik olarak oluşturulan raporlar, uygunluk özetleri ve spesifikasyon dışı /istisnai veri raporlarıyla sınırlı olabilir.

Seri Ambalajlama Kaydı

4.21 İşlenen her bir seri veya seri bölümü için bir seri ambalaj kaydı tutulmalıdır. Bu kayıtlar için, ambalajlama talimatlarının ilgili bölümleri esas alınmalıdır.

Seri ambalajlama kaydı aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- a) Ürünün adı ve seri numarası,
- b) Ambalajlama işlemlerinin tarihi/tarihleri ve zamanları;
- c) Her bir işlemin önemli aşamalarını gerçekleştiren operatörlerin kimliği (isimlerinin baş harfleri) ve uygun olduğu hallerde, bu işlemleri kontrol eden kişinin adı;
- d) İn-proses kontrollerinin sonuçları da dahil olmak üzere tanıma kontrolleri ve ambalajlama talimatları ile uygunluk kayıtları;
- e) Kullanılan ekipman ve ambalajlama hatlarına ilişkin referanslar da dahil olmak üzere uygulanan ambalajlama işlemlerinin detayları;
- f) Mümkün olduğu durumlarda seri kodlama örnekleri, son kullanma tarihi ve herhangi bir ilave üst baskı da dahil olmak üzere kullanılan basılı ambalajlama malzemelerinin numuneleri;
- g) İmzalı onay ile gerçekleşen ambalajlama talimatlarından herhangi bir sapma da dahil olmak üzere alışılmadık durumlar veya özel problemler hakkında bilgiler;
- h) Yeterli mutabakatın sağlanması için, gönderilen, kullanılan, imha edilen veya stoklara geri gönderilen tüm basılı ambalaj malzemelerinin ve bulk ürünün miktarı ve referans numarası veya tanımlaması ile elde edilen ürün miktarı. Ambalajlama sırasında sağlam elektronik kontrollerin yapılması durumunda, bu bilginin dahil edilmemesi doğrulanabilir.
- i) Ambalajlama işlemlerinden sorumlu kişinin onayı.

Prosedürler ve Kayıtlar

Alındı belgesi

4.22 Her bir başlangıç maddesinin (bulk ürün, ara ürün veya bitmiş ürünler dahil), primer, sekonder ve basılı ambalaj malzemelerinin teslim alınmasına yönelik yazılı prosedürler ve kayıtlar bulunmalıdır.

4.23 Alındı belgelerinin kayıtlarında aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- a) Teslimat makbuzu ve kaplardaki malzemelerin ismi;

- b) Malzemenin ‘‘Kurum-içi’’ ismi ve/veya kodu (a maddesinden farklı ise);
- c) Teslim alma tarihi;
- d) Tedarikçi ismi ve üretici ismi;
- e) Üreticinin seri veya referans numarası;
- f) Teslim alınan toplam kap miktarı ve sayısı;
- g) Teslim alma tarihinden sonra verilen seri numarası;
- h) İlgili herhangi bir yorum

4.24 Uygun görüldüğü takdirde başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi ve diğer materyallerin tesis içinde etiketlenmesi, karantinaya alınması ve saklanması ile ilgili yazılı prosedürler mevcut olmalıdır.

Numune alma

4.25 Malzemenin kontaminasyonunu ve kalitesinde herhangi bir bozulmayı önlemek için kullanılacak ekipman ve yöntemler, alınacak miktarlar ve önlemler de dahil olmak üzere yazılı numune alma prosedürleri bulunmalıdır.

Test etme

4.26 Üretimin farklı aşamalarında materyal ve ürünlerin testine yönelik olarak, kullanılacak yöntem ve ekipmanları da tanımlayan yazılı prosedürler bulunmalıdır. Yapılan testler kaydedilmelidir.

Diğer

4.27 Malzeme ve ürünler ve özellikle mesul müdür tarafından bitmiş ürünün satış sertifikası için yazılı serbest bırakma ve ret prosedürleri bulunmalıdır. Tüm kayıtlar mesul müdüre iletilmelidir. Kritik verilere ilişkin özel gözlemleri ve herhangi bir değişikliği göstermeye yönelik bir sistem uygulanmalıdır.

4.28 Gerektiğinde herhangi bir serinin geri çekilmesini kolaylaştırmak için bir ürünün her serisine ait dağıtım kayıtları tutulmalıdır.

4.29 Uygun olan durumlarda, aşağıdakilerle ilgili yazılı politika, prosedür, raporlar ve gerçekleştirilen faaliyetler veya ulaşılan sonuçlara ilişkin kayıtlar bulunmalıdır;

- Proses, ekipman ve sistemlerin validasyonu ve kalifikasyonu;
- Ekipman montajı ve kalibrasyonu;
- Teknoloji Transferi;
- Bakım, temizleme ve sanitasyon;
- İmza listeleri, İİU konusunda eğitim ve teknik sorunlar, kıyafet, hijyen ve eğitimin etkinliğinin doğrulanması da dahil olmak üzere personel konuları,
- Çevresel izleme;
- Haşere kontrolü;
- Şikayetler;
- Ürün geri çekme;
- İadeler;
- Değişiklik kontrolü;
- Sapmalar ve uyumsuzluklara ilişkin incelemeler;

- Dahili kalite/İİU uygunluk denetimleri;
- Uygun olduğu durumlarda kayıt özetleri (örn. ürün kalite incelemesi);
- Tedarikçi Denetimleri.

4.30 Üretim ve test ekipmanlarının ana öğeleri için açık çalışma prosedürleri mevcut olmalıdır.

4.31 Ana veya kritik analitik test, üretim ekipmanı ve ürünün işlendiği bölgeler için kayıt defterleri tutulmalıdır. Bu işlemleri yürüten kişilerin kimlikleri ve yürütüldüğü tarihler de dahil olmak üzere alanların kullanımı, ekipman/yöntem, kalibrasyonlar, bakım, temizleme veya onarım işlemleri uygun şekilde kronolojik sırada kaydedilmelidir.

4.32 Kalite yönetim sistemindeki belgelerin bir envanteri tutulmalıdır.

BÖLÜM 5

ÜRETİM

Prensip

Üretim işlemleri açıkça belirlenmiş prosedürleri izlemelidir. Gereken kalitede ürün elde edebilmek ve ilgili imalat ve ruhsatlandırma bilgilerine göre ürün üretebilmek için, bu işlemlerin İyi İmalat Uygulamaları 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 öngörülen verileri 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 başlangıç maddeleri 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 uyuşmazlık 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, ekipmana 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, spreylere veya prosesdeki 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 aşular, 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) usulleri 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 İyi İmalat Uygulamaları'nı desteklemeli ve belirlenmiş prosedürlere göre yürütülmelidir. Sonuçlar ve varılan kararlar kaydedilmelidir.

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 yeniden validasyona tabi olmalıdır.

Başlangıç Maddeleri

5.25 Başlangıç maddelerinin satın alınması, satıcılar hakkında özel ve geniş bilgiye sahip 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 fişiyle 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 (rneğin; 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 rnek 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 rn ve Bulk rnler

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 işlemdede gerekli olmayan dokümanlardan arındırılmış olduğundan emin olunmasına sağlayacak önlemler alınmalıdır.

5.36 Ara rnler ve bulk ürünler uygun koşullar altında saklanmalıdır.

5.37 Kritik prosesler valide edilmelidir (bu bölümdeki "VALİDASYON" kısmına bakınız).

5.38 Gerekli inproses kontroller ve evre kontrolleri yapılmalı ve sonuçları kaydedilmelidir.

5.39 Beklenen verimden 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 dağıntık 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 ortamdaki 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 ambalajlama işleminden ayrı bir zamanda, kod numarası 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:

- a) Ambalajın genel görünüşü;
 - b) Ambalajın bütünlüğü (eksik komponent bulunmadığı);
 - c) Doğru ürünün ve ambalaj malzemelerinin kullanılıp kullanılmadığı;
 - d) Ambalaj üzerine yapılan basımın doğru olup olmadığı;
 - e) 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 takdirde yeniden işlenmeli veya imha edilmelidir. Her ne

işlem yapılırsa yapılısın, 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 gerçekleştirecekse 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, temel kimyasal işlemlerle etken maddelerin geri kazanılması mümkün olsa bile ürün yeniden üretime sokulabilir veya yeniden kullanılabilir olarak nitelendirilmemelidir. Gerçekleştirilen her işlem kaydedilmelidir.

BÖLÜM 6

KALİTE KONTROL

Prensip

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.

İyi Kalite Kontrol Laboratuvarı Uygulamaları

6.5 Kalite kontrol tesisleri ve ekipmanı, kalite kontrol alanları için 3.bölümde verilen genel ve özel gerekliliklere uygun olmalıdır.

6.6 Laboratuvar tesisleri, personeli ve ekipmanı, üretim işlemlerinin doğası ve boyutu tarafından zorunlu kılınan görevlere uygun olmalıdır. 7. bölümde detayları açıklanan dış laboratuvarların kullanımı, yani fason analiz, özel durumlar için kabul edilebilir, ancak bu durum kalite kontrol kayıtlarında belirtilmelidir.

Dokümantasyon

6.7 Laboratuvar 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 formları ve/veya laboratuvar not defterleri de dahil);
- Analitik raporlar ve/veya sertifikalar;
- Gerektiği yerlerde, çevre izlemeye ait veriler;
- Uygulanabilen hallerde, test metotlarının validasyon kayıtları;
- Cihazların kalibrasyonu ve ekipmanların bakımına ilişkin prosedürler ve kayıtlar.

6.8 Bir serinin kayıtlarına ilişkin her türlü kalite kontrol dokümanı, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde de belirtildiği gibi en az beş yıl ve serinin son kullanım tarihinden sonra en az bir yıl süre ile muhafaza edilir.

6.9 Bazı veri türleri için (analitik test sonuçları, verimler, çevre kontrolleri) kayıtların eğilim (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 ulaşılabilmelidir.

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; kabın içeriği, seri numarası, örneğin alındığı tarih ve örneklerin hangi kaplardan alındığını gösteren bir etiket bulunmalıdır.

6.14 Raf numuneler hakkında ilave bilgiler ve kılavuza ek 15'te ulaşılabilir.

Test Etme

6.15 Analitik metotlar valide edilmelidir. Ruhsat dosyasında verilen tüm test işlemleri onaylanmış metotlara 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 tedarikçi 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 metotlarla yapılmalı ve sonuçlar kaydedilmelidir.

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

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

Devam Eden Stabilite Programı

6.23 Pazarlandıktan sonra tıbbi ürünün stabilitesi, pazar ambalajındaki formülasyon ile ilişkili olarak herhangi bir stabilite sorununun (ör. safsızlık seviyeleri ve çözünme profilinde değişiklikler) saptanmasını sağlayacak olan devam eden uygun bir program uyarınca izlenmelidir.

6.24 Devam eden stabilite programının amacı, ürünü raf ömrü boyunca izlemek ve ürünün etikette yer alan saklama koşullarında spesifikasyonlar dahilinde kaldığını ve kalması beklendiğini tayin etmektir.

6.25 Bu asıl olarak pazar ambalajındaki tıbbi ürüne uygulanabilir ancak bulk ürünün programa dahil edilmesi de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, bulk ürün ambalajlanmadan ve/veya üretim yerinden ambalaj sahasına nakliye edilmeden önce uzun bir süre saklanırsa, ambalajlı ürünün stabilitesi üzerindeki etki değerlendirilmeli ve ortam koşullarında çalışmalıdır. Ayrıca, uzun süreler saklanan ve kullanılan ara mamüller de göz önüne alınmalıdır. Yeniden tertip edilen ürünler üzerinden gerçekleştirilen stabilite çalışmaları ürün geliştirilmesi sırasında gerçekleştirilir ve devam eden stabilite temelinde izlenmesi gerekli değildir. Bununla birlikte, ilgili olduğu durumlarda, yeniden tertip edilen ürünün stabilitesi de izlenebilir.

6.26 Devam eden stabilite programı, bölüm 4 kapsamındaki genel kuralları ve rapor olarak hazırlanan sonuçları takiben yazılı bir protokolda tarif edilmelidir. Devam eden stabilite programı için kullanılan ekipman (diğer ekipmanların arasında stabilite odaları) bölüm 3 ve ek 13 kapsamındaki genel kurallar uyarınca kalifiye edilmeli ve muhafaza edilmelidir.

6.27 Devam eden bir stabilite programı için protokol, raf ömrü sonuna kadar uzatılmalı ve aşağıdaki parametreleri kapsamalıdır ancak bunlarla sınırlandırılmamalıdır:

- Uygulanabilirse, etkinlik başına seri sayısı ve farklı seri boyutları
- İlgili fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve biyolojik test metotları
- Kabul kriterleri
- Test metotlarına referans
- Kap kapak sisteminin/sistemlerinin tarifi
- Test aralıkları (zaman noktaları)
- Saklama koşullarının tarifi (Ürün etiketi ile tutarlı olarak uzun süreli test için standardize ICH koşulları kullanılmalıdır)
- Tıbbi ürüne özgü olan diğer uygulanabilir parametreler.

6.28 Devam eden stabilite programı için protokol, protokolda gerekçelendirildiği ve belgelendiği takdirde, ruhsat dosyasında başvuru şekliyle başlangıç uzun süreli stabilite çalışmasınınkinden farklı olabilir (örneğin, test sıklığı; veya ICH tavsiyelerine göre güncellendiğinde).

6.29 Seri sayısı ve test sıklığı, eğilim (trend) analizi sağlaması açısından yeterli miktarda veri sağlamalıdır. Aksi gerekçelendirilmedikçe, ilgili olduğu takdirde, etkinlik başına ve primer ambalaj türü başına üretilen ürünün her yıl en az bir serisi, stabilite programına dahil edilmelidir (söz konusu yıl boyunca üretim yapıldığı sürece). Devam eden stabilite izlemesinin hayvanlar üzerinde test gerektirdiği ve uygun, alternatif, valide edilmiş tekniklerin mevcut olmadığı durumlardaki ürünler için, test sıklığı risk-fayda yaklaşımını temel alabilir. Bloklama ve matrisleme tasarım ilkesi, protokolda bilimsel olarak gerekçelendirilirse uygulanabilir.

6.30 Bazı durumlarda, devam eden stabilite programına ilave seriler eklenmelidir. Örneğin, proseste veya ambalajda meydana gelen herhangi önemli bir değişiklik veya önemli bir sapmanın ardından, devam eden stabilite çalışması gerçekleştirilmelidir. Herhangi bir tekrar çalışma, tekrar işleme veya geri kazanım operasyonu da dahil edilmesi açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

6.31 Devam eden stabilite çalışmalarının sonuçları ana personele ve özellikle mesul müdüre bildirilmelidir. Devam eden stabilite çalışmaları bulk veya bitmiş ürünün üretim yeri dışındaki bir sahada gerçekleştiriliyorsa, ilgili taraflar arasında yazılı bir anlaşma olmalıdır. Devam eden stabilite çalışmalarının sonuçları Bakanlıkça incelenmesi açısından üretim yerinde mevcut olarak bulunmalıdır.

6.32 Spesifikasyon dışı veya önemli atipik eğilimler (trendler) araştırılmalıdır. Herhangi bir teyit edilmiş spesifikasyon dışı sonuç veya önemli bir negatif eğilim (trend) Bakanlığa raporlanmalıdır. Pazardaki seriler üzerine olası etki, İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu'nun 8. bölümü ve de Bakanlık ile yapılan konsültasyon uyarınca değerlendirilmelidir.

6.33 Programa ilişkin herhangi bir ara sonuç dahil elde edilen bütün verilerin özeti yazılmalı ve muhafaza edilmelidir. Bu özet periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

BÖLÜM 7

KONTRATLI (FASON) İMALAT VE ANALİZ

Prensip

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 bırakma onayı veren mesul müdürün, 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 İyi İmalat Uygulamaları 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 gerekliliklere 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 mesul müdür 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 yetkili otoritece verilmiş üretim yeri izin belgesi 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 İyi İmalat Uygulamaları konularında yeterince bilgili, ehliyetli kişilerce oluşturulmalıdır. İmalat ve analiz ile ilgili tüm düzenlemeler ruhsatname bilgileri ile uyumlu olmak ve her iki taraf arasında kabul edilmiş olmak zorundadır.

7.11 Kontrat, satış için seriyi serbest bırakan mesul müdürün, 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 dağıtım ile 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 Bakanlık tarafından teftiş edileceğini bilmelidir.

BÖLÜM 8

ŞİKAYETLER VE GERİ ÇEKME

Prensip

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 mesul müdür değilse, mesul müdür 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 Bir şikayetin sahtecilikten kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için özel ilgi gösterilmelidir.

8.8 Eğer bir imalatçı tarafından, muhtemelen bir hatalı imalat, ürün bozulması, sahtecilik saptanırsa, Bakanlık haberdar edilmelidir.

Geri Çekme

8.9 Geri çekme işlemlerine ilişkin yürütme ve koordinasyonu sağlayacak sorumlu bir kişi atanmalı ve bu kişi aciliyet derecesine göre tüm geri çekme işlemlerinin yürütülmesine yetecek kadar personel ile desteklenmelidir. Bu sorumlu kişi normalde satış ve pazarlama

organizasyonundan bağımsız olmalıdır. Eğer bu kişi mesul müdür değilse, mesul müdür geri çekme işleminden haberdar edilmelidir.

8.10 Geri çekme işlemlerini organize edebilmek için düzenli olarak kontrol edilen ve güncelleştirilen yazılı prosedürler bulunmalıdır.

8.11 Geri çekme işlemleri her zaman ve hemen başlatılabilecek yeterlilikte olmalıdır.

8.12 Hatalı olan veya hatalı olduğundan şüphelenilen ve dolayısıyla da geri çekilmesi tasarlanan ürünler varsa; ürünlerin dağıtılma ihtimali olan tüm ülkelerin yetkili makamları hemen haberdar edilmelidir.

8.13 Ürünlerin dağıtım kayıtları, ilaç geri çekme işlemlerinden sorumlu kişilerce ulaşılabilir olmalıdır ve bu kayıtlar, ihraç edilen ürünler ve doktor numuneleri de dahil olmak üzere, 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.

8.14 Geri çekilen ürünler tanımlanmalı ve bunlara yapılacak işlem hakkında bir karara varılana kadar ayrı ve güvenli alanda saklanmalıdır.

8.15 Geri çekme işleminin gelişmesi kaydedilmeli ve dağıtımı yapılan miktar ile geri çekilen miktar arasındaki farkı kapsayan mutabakat hesabını da gösterir şekilde bir sonuç raporu hazırlanmalıdır.

8.16 Geri çekme işlemleri için yapılan düzenlemelerin etkinliği düzenli olarak değerlendirilmelidir.

8.17 Geri çekme işlemleri ile ilgili 15 Ağustos 1986 tarih ve 19196 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "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

Prensip

İyi İmalat Uygulamaları 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 ile kendi kendine denetleme çalışmaları, Kalite Güvencesi prensiplerine uygunluğun kanıtlanabilmesi açısından, aralıklarla incelenmelidir.

9.2 Kendi kendini denetleme, firma içerisinden bu amaçla gevlendirilen 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 nerileri de kapsamalıdır. Ayrıca daha sonra gerçekleşen uygulamalara ilişkin açıklamalar da kaydedilmelidir.

2.KISIM

BAŞLANGIÇ MADDELERİ OLARAK KULLANILAN AKTİF MADDELERDE TEMEL GEREKLİLİKLER

1. Giriş

Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği kapsamında, ilaç aktif maddelerinin kullanımı ancak üretim yapan tesisin İİU gerekliliklerine uygunluğu halinde mümkün olabilmektedir. Bu bölüm ilaç aktif maddesi üretimi için özel bir bölüm olup, İİU kılavuzunun diğer ilgili bölümleri de uygulanabilir.

1.1 Amaç

Bu bölüm aktif maddelerin uygun bir yönetim kalitesi sistemiyle üretilmesi amacıyla İyi İmalat Uygulamalarına (İİU) yol göstermek için yazılmıştır. Ayrıca bu bölümde aktif maddelerin taşınması gereken kalite ve saflık gerekliliklerine uyup uymadığının sağlanması amaçlanmıştır.

Bu bölümde geçen "üretim" aktif maddelerle ilgili her türlü malzeme alımı, imal etme, ambalajlama, yeniden ambalajlama, etiketleme, yeniden etiketleme, kalite kontrolü, serbest bırakma, saklama, dağıtım ve gerekli kontrollerini kapsar. "-meli -malı" terimi uygulanamaz olduğu gösterilmediği, İİU kılavuzunun herhangi alakalı bir ekinde değiştirilmediği veya en azından ona denk bir kalite güvenliği seviyesi sağlayan bir alternatifle değiştirilmediği takdirde uygulanması beklenen tavsiyeleri belirtir.

İİU kılavuzu bir bütün olarak, üretim yapan personel veya çevre koruması için güvenlik durumlarını kapsamaz. Bu kontroller üreticinin kendi sorumluluğu altındadır ve bu kılavuzun bölümlerinde yer verilmiştir.

Bu bölümün amacı ruhsatname/üretim izin belgesi gereksinimlerini tanımlamak veya farmakope gerekliliklerini değiştirmek değildir ve ruhsat veya üretim izinleri kapsamı dahilinde aktif maddelerin özel kayıt gereksinimlerini belirleyen Bakanlık yetkililerine bir etkide bulunmaz. Kayıt dokümanlarındaki tüm taahhütler yerine getirilmelidir.

1.2 Kapsam

Bu bölüm insanlar üzerinde kullanılan tıbbi ürünlerin aktif maddelerinin üretiminde uygulanır. Sadece, aktif maddenin steril hale getirilmesinin hemen öncesinde, sterilize edilecek aktif maddelerin üretiminde uygulanır. Bu bölüm, aktif maddelerin sterilizasyon ve aseptik sürecini içermemektedir ancak bu konu için İİU kılavuzu 1.ekinden faydalanılabilir.

Bu bölüm, tam kan, plazma, kan alımı ve test edilmesinde detaylı gereklilikleri içermez. Yine de ham madde olarak kan veya plazmanın kullanılarak üretilen aktif maddeleri kapsar.

Sonuç olarak, bu bölüm bulk halinde ambalajlanan beşeri tıbbi ürünlere uygulanamaz. İİU kılavuzunun eklerinde, özellikle belirli tipteki aktif maddeler için ilave kılavuzların bulunduğu ek 2'den ek 6'ya kadarki eklerde tanımlanan tüm diğer aktif maddelere uygulanır. Ama bu süre içerisinde ve sadece bu inceleme tamamlandıktan sonra üreticiler 1 nci bölümdeki ve bunun eklerinde bahsedilen ürünlerle ilgili ekleri veya 2 nci bölümde uygulanabilir olan kısmı kullanmaya devam edebilirler.

Bölüm 19 sadece araştırma amaçlı tıbbi ürünlerde kullanılan aktif maddelerin üretilmesinde uygulanabilecek bir rehberlik sunabilir.

"Aktif Maddenin Başlangıç Materyali" aktif maddenin üretiminde kullanılan bir aktif madde, ara mamul veya ham maddedir. Ve aktif maddenin yapısında belirgin bir yapısal parça olarak kullanılır. Bir Aktif Maddenin Başlangıç Materyali bir ticari mal, bir veya daha fazla kontratlı veya ticari anlaşmalı tedarikçiden satın alınmış bir materyal veya firmanın kendi tesislerinde üretilmiş bir materyal olabilir. Aktif Maddenin Başlangıç Materyalinin normalde kimyasal özellikleri ve yapıları tanımlanmıştır.

Üretici, aktif maddenin üretimine başladığında gerekçelerini belirler ve yazılı hale getirir. Sentetik süreç için, bu nokta "Aktif Maddenin Başlangıç Materyalinin" sürece katıldığı yer olarak bilinir. Diğer süreçler için (Örneğin: Fermantasyon, ekstrasyon, saflaştırma vs..) bu gerekçeler durum bazında ifade edilmelidir. Tablo 1 normalde Aktif Maddenin Başlangıç Materyalinin sürece ne zaman dahil olduğuhakkında rehberlik edecektir. Bu noktadan itibaren bu bölümdeki uygun İİU ara ve/veya aktif madde üretim aşamalarına uygulanmalıdır. Bu aktif maddenin kalitesinin gerçek sonuçlarını belirleyecek kritik üretim basamaklarının validasyonunu içerecektir. Yine de dikkat edilmelidir ki bir üreticinin bir üretim basamağının validasyonunu tercih etmesi o adımın kritik olduğu anlamına gelmez. Bu dokümanın yaptığı rehberlik normalde Tablo 1'de gri olarak gösterilen adımlara uygulanacaktır. Bu, gösterilen tüm adımların tamamlanması gerektiği anlamına gelmemektedir. Üretimin; ilk basamağı-son basamağı, saflaştırma ve ambalajlama üretim prosesleri olarak aktif maddelerin üretimindeki İİU sıklığı artırılmalıdır. Granülasyon, kaplama veya partikül boyutuna uygulanan fiziksel işlemler (örneğin: öğütme, mikronize etme) gibi aktif maddeye uygulanan fiziksel işlemler en azından bu bölümün standartlarına uygun olarak yapılmalıdır. Bu bölüm belirlenmiş olan "Aktif Maddenin Başlangıç Materyalinin" ilk girişinden önceki basamaklara uygulanamaz.

Bu kılavuzun devamında, ilaç aktif maddesi terimi tekrar tekrar kullanılmaktadır ve "aktif madde" teriminin yerine geçebileceği düşünülmelidir. Bu bölümün 20. kısmındaki terimler, sadece bu bölüm (2 nci bölüm) için geçerlidir. Bazı aynı terimler hali hazırda İİU Rehberinin 1 nci bölümünde açıklanmıştır ve bunlar o yüzden 1 nci bölüm bağlamında ele alınmalıdır.

Tablo 1: Bu Kılavuzun İlaç Aktif Maddeleri İmalatına Tatbiki

Üretim tipi	Gri ile belirtilen alanlar bu tip üretimde kılavuzun uygulandığı basamaklar				
Kimyasal üretim	İlaç aktif başlangıç materyallerinin üretilmesi	İlaç aktif başlangıç materyellerinin sürece dahil olması	Ara mamul(ler)in üretimi	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
Hayvan kaynaklarından elde edilen ilaç aktif maddeleri	Organ, sıvı veya doku toplaması	Kesme, karıştırma, ve/veya başlangıç işlemleri	İlaç aktif maddeleri başlangıç materyallerinin sürece dahil olması	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
Bitkisel ekstrelerden alınan ilaç aktif maddeleri	Bitkilerin toplanması	Kesme ve ilk ekstrasyon	İlaç aktif maddeleri ilk materyallerinin sürece dahil olması	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
İlaç aktif maddeleri olarak kullanılan bitkisel ekstreler	Bitkilerin toplanması	Kesme ve ilk ekstrasyon		İleri ekstraksiyon	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
Ezilmiş veya toz hale getirilmiş bitkilerden oluşan ilaç aktif maddeleri	Bitkilerin toplanması ve/veya yetiştirme ve hasat etme	Kesme/ ezme			Fiziksel işlemler ve ambalajlama
Biyoteknoloji : fermantasyon/ hücre kültürü	Ana hücre bankası ve çalışma hücre bankasının kurulması	Çalışma hücre bankasının bakımı	Hücre kültürü ve/veya fermantasyon	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
İlaç aktif maddeleri oluşturmak için "klasik" fermantasyon	Hücre bankasının kurulması	Çalışma hücre bankasının bakımı	Hücrelerin fermantasyona katılması	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama

2. Kalite Yönetimi

2.1 Genel İlkeler

2.10 Kalite, üretime dahil olan herkesin sorumluluğunda olmalıdır.

2.11 Her bir üretici, aktif yönetim katılımını ve uygun üretim personelini kapsayan yönetim kalitesini oluşturmak için etkin bir sistem kurmalı, dokümanlarını tutmalı ve hayata geçirmelidir.

2.12 Yönetim kalitesi sistemi ilaç aktif maddelerinin istenen kalite ve saflıkta olmasını sağlamak amacıyla hem organize yapıyı, prosedürleri, işlemler ve kaynakları hem de gerekli aktiviteleri ihtiva etmelidir. Kalite ile ilgili tüm aktiviteler tanımlanmalı ve raporlanmalıdır.

2.13 Üretimden bağımsız ve hem kalite güvence hem de kalite kontrol sorumluluklarını yerine getiren kalite birim(ler)i olmalıdır. Organizasyonun büyüklüğü ve yapısına bağlı olarak bunlar ayrı kalite güvence ve kalite kontrol birimleri veya tekbir kişi veya grup olarak şekillendirilebilir.

2.14 Ara mamul ve ilaç aktif maddelerini piyasaya sürmeye yetkili personel belirlenmelidir.

2.15 Tüm kalite ile alakalı aktiviteler yapıldığı anda kayda geçirilmelidir.

2.16 Kurulu prosedürlerdeki tüm sapmalar rapor edilmeli ve açıklanmalıdır. Kritik sapmalar araştırılmalı ve araştırma ve sonuçları rapor edilmelidir.

2.17 Böyle bir kullanıma izin veren uygun sistemler olmadığı müddetçe (Örnek: 10.20 bölümünde anlatılan karantina altında salım veya değerlendirmenin tamamlanmasının beklendiği ham madde veya ara mamullerin kullanımı gibi) hiçbir materyal kalite birim(ler)inin olumlu sonuç veren değerlendirmesi olmaksızın piyasaya sürülmemeli veya kullanılmamalıdır.

2.18 Prosedürler, sorumlu personeli yönetmelik denetimleri, ciddi İİU sapmaları, ürün hataları ve bunla alakalı eylemler konusunda zamanında uyarmalıdır. (Örnek: kaliteye bağlı şikayetler, geri çekmeler, yasal eylemler. vs..)

2.19 Kalitenin güvenilir bir şekilde sağlanabilmesi için, İİU, kalite kontrol ve kalite risk yönetiminin birleştirildiği doğru dizayn edilmiş ve uygulanan bir kalite sistemi oluşturulmalıdır.

2.2 Kalite Risk Yönetimi

2.20 Kalite risk yönetimi; aktif bileşenin kalite risklerinin değerlendirmesi, kontrolü, derlenmesi ve iletişimi için sistematik bir prosestir.

2.21 Kalite risk yönetimi şu aşağıdakileri sağlamalıdır;

-kalite risk değerlendirmesi; bilimsel bilgi birikimi, proses hakkındaki deneyim ve aktif bileşeni kullanan kişi ile iletişimde olan kişinin korunmasına dayanır.

-kalite risk yönetim işleminin çaba, resmiyet ve dokümantasyon seviyesi risk seviyesi ile orantılı olmalıdır.

2.3 Kalite Birimlerinin Sorumlulukları

2.30 Kalite birimleri tüm kalite ile ilgili konulara iştirak etmelidir.

2.31 Kalite birimleri tüm uygun kalite ile alakalı dokümanları incelemeli ve onaylamalıdır.

2.32 Bağımsız kalite birimlerinin asıl sorumlulukları asla başkasına devredilemez. Bu sorumluluklar yazılı olmalı ve aşağıda yazılanlarla sınırlı olmamak kaydıyla aşağıdakileri içermelidir:

1. Tüm ilaç aktif maddelerinin serbest bırakılması veya reddedilmesi. Üretici firmanın kontrolü dışındaki kullanımlarda ara mamullerin serbest bırakılması veya reddi,
2. Ham maddeleri, ara mamulleri, ambalajlama ve etiketleme materyallerini serbest bırakmak veya reddetmek için bir sistem oluşturulması,
3. İlaç aktif maddelerinin dağıtım onayı verilmeden önce tamamlanmış seri üretimini ve kritik işlem adımlarının laboratuvar kontrol kayıtlarının incelenmesi,
4. Kritik sapmaların araştırıldığından ve çözümlendiğinden emin olunması,
5. Her türlü spesifikasyonun ve ana üretim direktiflerinin onaylanması,
6. Ara mamul veya ilaç aktif maddesi kalitesi ile alakalı tüm prosedürlerin onaylanması,
7. İç denetimlerin (Kendi kendini denetleme) yapılmasının sağlanması;
8. Ara mamul ve ilaç aktif maddeleri fason üreticilerinin onaylanması,
9. Potansiyel olarak ara mamul veya ilaç aktif maddesi kalitesini etkileyecek değişikliklerin onaylanması
10. Değerlendirme protokollerinin ve raporlarının incelenmesi ve onaylanması
11. Kalite ile alakalı şikayetlerin araştırılması ve çözümlenmesi
12. Kritik ekipmanların kalibrasyonu ve bakımı için etkin sistemlerin kullanıldığından emin olunması
13. Materyallerin uygun bir şekilde test edilmesinin ve sonuçların raporlanmasının sağlanması
14. Uygun olan yerlerde ilaç aktif maddelerinin ve/veya ara mamullerin yeniden testi veya son kullanım tarihlerini destekleyecek sabit verilerin var olduğundan emin olunması,
15. Ürün kalite incelemelerinin uygulanması (Bölüm 2.6'da tanımlandığı gibi)

2.4 Üretim Aktivitelerinde Sorumluluk

Üretim aktivitelerinde sorumluluk yazılı olarak tanımlanmalı ve bunlarla kısıtlı kalmamak şartıyla şu aşağıdakileri kapsamalıdır:

1. İlaç aktif maddelerinin veya ara mamullerin üretiminde kullanılan talimatların yazılı prosedürlere uygun olarak hazırlanması, incelenmesi, onaylanması ve dağıtılması;
2. İlaç aktif maddelerinin ve eğer uygunsa ara mamullerin önceden onaylanmış direktiflere uygun olarak üretilmesi;
3. Tüm üretim seri kayıtlarının incelenmesi ve bunların tam ve imzalı olmasının sağlanması;
4. Tüm üretim sapmalarının raporlanıp değerlendirilmesi ve kritik sapmaların araştırılıp sonuçlarının rapor edilmesi,
5. Üretim tesislerinin temiz ve yeri geldiğinde dezenfekte edilmiş halde olmasının sağlanması;
6. Gerekli kalibrasyonların uygulanmasının ve kayıtların tutulmasının sağlanması,
7. Bina ve ekipman bakımının yapılmasının ve kayıtlarının tutulmasının sağlanması;
8. Değerlendirme protokollerinin ve raporlarının incelenip onaylanmasının sağlanması;

9. Üretim, işlem veya ekipmanlarla ilgili teklif edilen değişikliklerin değerlendirilmesi;

10. Yeni ve eğer uygunsuz tadilat yapılmış tesislerin ve ekipmanların kalifikasyonu.

2.5 İç Denetimler (Kendi Kendini Denetleme)

2.50 İlaç aktif maddelerinin İİU prensiplerine uygun olduğunun onaylanabilmesi için onaylanmış bir çizelge dahilinde iç denetimler yapılmalıdır.

2.51 Denetim bulguları ve düzenleyici eylemler rapor edilmeli ve firma içindeki sorumlu yönetimin dikkatine sunulmalıdır. Üzerinde anlaşılan düzenleyici eylemler zamanında ve etkin bir biçimde yerine getirilmelidir.

2.6 Ürün Kalite İncelemesi

2.60 İlaç aktif maddelerinin düzenli kalite incelemeleri; sürecin sürekliliğini sağlama amacıyla uygulanmalıdır. Bu tür incelemeler normalde yıllık olarak yapılmalı ve rapor edilmelidir. Ve en az şunları içermelidir:

- Kritik in-proses kontrolleri ve kritik ilaç aktif maddeleri test sonuçlarının incelemesi;
- Belirlenmiş özellik(ler)i karşılayamayan tüm serilerin incelemesi;
- Tüm kritik sapmaların veya uyumsuzlukların ve ilgili araştırmaların incelemesi;
- Süreç içindeki veya analitik metotlardaki herhangi bir değişikliğin incelemesi;
- Stabilite denetim programının sonuçlarının incelemesi;
- Kaliteyle alakalı tüm iadelerin, şikayetlerin ve geri çekmelerin incelemesi; ve
- Düzenleyici eylemlerin yeterliliğinin incelemesi.

2.61 Bu incelemenin sonuçları değerlendirilmeli ve düzenleyici bir eylemin veya yeniden değerlendirilmenin yapıp yapılmayacağına karar verilmelidir. Bu tip düzenleyici eylemlerin nedenleri raporda belirtilmelidir. Üzerinde anlaşılan düzenleyici eylemler zamanında ve etkin bir biçimde tamamlanmalıdır.

3. Personel

3.1 Personel Kalifikasyonu

3.10 Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretimini sağlamak ve denetlemek için uygun eğitime ve/veya deneyime sahip yeterli sayıda personel bulunmalıdır.

3.11 Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretiminden sorumlu tüm personelin sorumlulukları yazılı olarak belirtilmelidir.

3.12 Kalifiye bireyler tarafından sürekli olarak eğitimler yapılmalı ve en azından asgari olarak çalışanın yaptığı kendi işine ve fonksiyonuna bağlı olarak İİU'yi kapsamalıdır. Eğitim kayıtları tutulmalıdır. Eğitim periyodik olarak değerlendirilmelidir.

3.2 Personel Hijyeni

3.20 Personel uygun temizlik ve sanitasyon koşullarına sahip olmalıdır.

3.21 Personel yapıyor oldukları üretim aktivitesine uygun temiz kıyafetler giymeli ve bu giysi belirli zamanlarda değiştirilmelidir. Gerekli olduğu zamanlarda ara mamulleri ve ilaç aktif maddelerini korumak için kafa, yüz, el ve kolları kapatan ek koruyucu aksesuarlar giyilmelidir.

3.22 Personel ara mamuller ve ilaç aktif maddeleriyle doğrudan temas kurmaktan kaçınmalıdır.

3.23 Sigara içmek, yemek yemek, içmek, sakız çiğnemek ve yiyecek saklanması üretim alanından ayrı, tayin edilmiş belli bazı bölgelerle kısıtlı olmalıdır.

3.24 Enfeksiyonlu hastalık taşıyan veya bedeninin görünen yerinde açık yaraları olan personel ilaç aktif maddelerinin kalitesini tehdit eden aktivitelerde bulunmamalıdır. Herhangi bir zamanda herhangi bir kişi (ya tıbbi muayene veya denetiminin gözlemi sonucunda) aşikar bir hastalığa veya açık yaralara sahipse koşulları düzelene kadar veya yetkili tıbbi personelin kişinin hastalığının ilaç aktif maddelerinin güvenliğini veya kalitesini tehdit etmediğine ilişkin onay verene kadar, ilaç aktif maddelerinin kalitesini kötü yönde etkileyeceği durumların dışında tutulmalıdır.

3.3 Danışmanlar

3.30 Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretim ve kontrolü konusunda tavsiyelerde bulunan danışmanların ilgili oldukları konuda tavsiyede bulunabilmeleri için yeterli eğitime, çalışmaya, deneyime ve bunların çeşitli kombinasyonlarına sahip olmaları gerekmektedir.

3.31 Kayıtlar, bu danışmanların adı, adresi, nitelikleri ve sağladıkları hizmet tipini içermelidir.

4. Binalar ve Tesisler

4.1 Tasarım ve İnşaatlar

4.10 Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretilmesinde kullanılan binalar ve tesisler binanın tipine ve durumuna göre, temizliğe, bakıma ve işlemlere yardımcı olacak şekilde konuşlandırılmalı, dizayn ve inşa edilmelidir. Tesisler potansiyel kontaminasyonu en aza indirecek şekilde dizayn edilmelidir. Ara mamul ve ilaç aktif maddeleri için mikrobiyolojik şartların belirlendiği yerlerde, tesisler mikrobiyolojik kontaminantlara maruz kalmayı kısıtlayacak şekilde uygun bir biçimde dizayn edilmelidir.

4.11 Binalar ve tesislerdeki ekipman ve materyaller, karışıklığa ve kontaminasyona neden olmayacak şekilde düzenli bir biçimde yerleştirilebilecek yeterli alana sahip olmalıdır.

4.12 Ekipmanın kendisinde (Örnek: kapalı veya muhafazalı sistemlerde) yeterli derecede koruması olan ekipmanlar bina dışında konuşlandırılabilir.

4.13 Binalar ve tesislerdeki personel ve malzeme akışı; karışıklığı ve kontaminasyonu önleyecek şekilde dizayn edilmelidir.

4.14 Şu aşağıdaki aktiviteler için belirli bölgelerin veya başka kontrol sistemlerinin olması gereklidir:

- Gelen materyallerin, bekleyen serbest bırakmaların veya iadelerin alındıları, tanımlanması, örneklenmesi ve karantinası;
- Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin salım veya iade öncesi karantinaya alınması;
- Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin örneklenmesi;
- Daha ileri seviye bir tahliye işlemi öncesi(Örnek: iade, yeniden işleme veya imha etme) reddedilen malların tutulması;
- Serbest bırakılan materyallerin saklanması;
- Üretim operasyonları;
- Ambalajlama ve etiketleme işlemleri; ve
- Laboratuar işlemleri;

4.15 Personel için uygun temizlik, yıkanma ve tuvalet tesisleri sağlanmalıdır. Bu temizlik tesisleri uygun şekilde sıcak ve soğuk su, sabun veya deterjan, havalı el kurutucuları veya tek kullanımlık havlularla donatılmalıdır. Yıkanma ve tuvalet tesisleri üretim alanından ayrı olmalı ama üretim alanlarından kolayca erişim sağlanabilmelidir. Yeri geldiğinde duş ve/veya elbise değişimi için uygun tesisler sağlanmalıdır.

4.16 Laboratuar bölgeleri/işlemleri normalde üretim bölgesinden ayrı bulundurulmalıdır. Bazı laboratuar bölgeleri, özellikle in-proses kontrollerde kullanılan yerler, üretim alanları içinde bulunabilir, ancak üretim sürecinin işlemlerinin laboratuar ölçümlerinin netliğini olumsuz yönde etkilememesi ve laboratuar işlemlerinin ara mamul ve ilaç aktif maddelerinin üretim sürecini kötü yönde etkilememesi gerekmektedir.

4.2 Teknik Destek Hizmetleri

4.20 Üretim kalitesini etkileyecek tüm teknik destek hizmetleri (Örnek: Buhar, gazlar, basınçlı hava, ısıtma, havalandırma ve klima sistemi) kalifiye edilmeli ve izlenmelidir. Ve sınırları aşıldığında hemen uygun işleme tabi tutulmalıdır. Bu altyapı sistemlerinin çizimleri hazır bulundurulmalıdır.

4.21 Uygun yerlerde yeterli havalandırma, hava filtrelenmesi ve egzoz sistemleri sağlanmalıdır. Bu sistemler kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon riskini en alt seviyeye çekecek şekilde dizayn edilmeli ve yapılmalıdır. Ve bu sistemler üretim aşamasının durumuna göre hava basıncı, mikro organizma (eğer varsa), toz, nem ve ısıyı kontrol eden ekipmanlarla donatılmalıdır. İlaç aktif maddelerinin açığa çıkarıldığı bölgelerde özel bir dikkat sarf edilmelidir.

4.22 Eğer hava, üretim alanlarında sirküle ediliyorsa kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon riskini kontrol etmek için uygun önlemler alınmalıdır.

4.23 Kalıcı olarak kurulan hatlar açık olarak tanımlanmalıdır. Bu durum belirli hatlar, dokümantasyon, bilgisayar kontrol sistemleri veya alternatif amaçlı hatlar olarak tanımlanarak sağlanabilir. Hatlar, ilaç aktif maddeleri ve ara mamullerin kontaminasyonuna neden olmayacak şekilde yerleştirilmelidir.

4.24 Kanalizasyon uygun boyutta olmalı ve eğer uygunsa bir hava freni veya ters sifon etkisini engelleyecek bir alet kurulmalıdır.

4.3 Su

4.30 İlaç aktif maddelerinin üretiminde kullanılan suyun kullanıldığı amaca uygun olduğu gösterilmelidir.

4.31 Aksi belirtilmediği müddetçe işlem suyu asgari olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nun belirttiği içme suyu kalitesini karşılamalıdır.

4.32 Eğer içme suyu, ilaç aktif maddelerinin kalitesini sağlayacak kadar yeterli değilse ve daha sıkı kimyasal ve/veya mikrobiyolojik su kalitesi şartlarına ihtiyaç duyuluyorsa, fiziksel/kimyasal özellikler, toplam mikrobiyal sayısı, zararlı organizmalar ve/veya endotoksinler için uygun şartlar oluşturulmalıdır.

4.33 İşlemden kullanılan su, üretici tarafından belli bir kaliteyi yakalaması için işlemde geçiriliyorsa işleme süreci değerlendirilmeli ve uygun eylem sınırları dahilinde gözlenmelidir.

4.34 Steril olmayan bir ilaç aktif maddesi üreticisi, onun steril bir ilaç üretimi için daha fazla işleme sokulmaya uygun olduğunu iddia eder veya niyetlenirse, son izolasyonda ve saflaştırma aşamalarında kullanılan su incelenmeli ve toplam mikrobiyal sayısı, zararlı organizmalar ve endotoksin kontrolü yapılmalıdır.

4.4 Muhafaza Etme

4.40 Penisilin veya sefalosporin gibi yüksek hassasiyetteki maddeler üretilirken tesisler dahil olmak üzere özel olarak tahsis edilmiş üretim alanları ve hava işleme ve/veya koşullandırma ekipmanları kullanılmalıdır.

4.41 Geçerli inaktivasyon ve temizlik prosedürleri tesis edilip sürdürülmediği takdirde, hastalık bulaştırıcı veya yüksek farmakolojik aktivite veya toksisite içeren maddeler söz konusu olduğunda da özel tahsis edilmiş alanlar düşünülmelidir. (Örnek: Belli bazı steroidler veya sitotoksik anti-kanser ajanları).

4.42 Personelin ve malzemelerin örneğin bir tahsis edilmiş bölgeden bir başkasına giderken çapraz kontaminasyonunun engellenebilmesi için uygun önlemler alınmalı ve uygulanmalıdır.

4.43 Herbisid ve pestisid gibi yüksek toksisiteye sahip ilaç olmayan materyallerin üretim aktivitelerinde (Tartma, öğütme ve ambalajlama dahil) ilaç aktif maddelerini üretiminde kullanılan bina veya ekipmanlar kullanılmamalıdır. Bu tür yüksek toksisiteye sahip materyallerin tutulması ve saklanması, ilaç aktif maddelerinden ayrılmalıdır.

4.5 Işıklandırma

4.50 Her bölgede temizlik, bakım ve uygun operasyonların yürütülebilmesi için yeterli ışıklandırma sağlanmalıdır.

4.6 Kanalizasyon ve Atıklar

4.60 Binaların içindeki, binalardan dışarı çıkan ve civar bölgedeki kanalizasyon, atıklar ve diğer artıklar (Örnek: Üretimin yan ürünü olan katılar, sıvılar, veya gazlar) güvenle, zamanında ve temiz bir biçimde atılmalıdır. Atık madde taşıyan kaplar ve/veya borular açıkça belirtilmelidir.

4.7 Sanitasyon ve Bakım

4.70 Ara mamul ve ilaç aktif maddelerinin üretiminde kullanılan binalar düzgün biçimde bakılmalı, tamir edilmeli ve temiz koşullarda bırakılmalıdır.

4.71 Sanitasyon sorumluluğu verilmesi için yazılı prosedürler uygulanmalıdır ve bu prosedürlerde bina ve tesis temizliğinde kullanılacak temizlik şemaları, metotları, ekipmanları ve malzemeleri belirtilmelidir.

4.72 Ekipmanların, ham maddelerin, ambalajlama/etiketleme materyallerinin, ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin kontaminasyonunu önlemek için uygun rodentisid, insektisid, fungusit ve fumigasyon maddelerinin kullanılmasında gerekli olduğu takdirde yine yazılı prosedürler uygulanmalıdır.

5. İşlem Ekipmanları

5.1 Tasarım ve İnşaat

5.10 Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretilmesinde kullanılan ekipmanlar uygun dizayn ve boyuta sahip olmalı ve amaçlandığı işe, temizliğe, sanitizasyona (gerekli olduğunda) ve bakıma uygun şekilde yerleştirilmelidir.

5.11 Ekipmanlar; ham madde, ara mamul veya ilaç aktif maddelerine temas eden yüzeylerinin yasal veya diğer oluşturulmuş şartların ötesinde bir değişikliğe neden olmayacak şekilde üretilmelidir.

5.12 Üretim ekipmanları sadece yetkili olduğu kendi operasyon bölgesi sınırlarında kullanılmalıdır.

5.13 İlaç aktif maddeleri veya ara mamullerin üretilmesinde kullanılan kalıcı olarak kurulmuş işlem hatları ve büyük ekipmanlar (örnek: reaktörler, saklama kapları) uygun şekilde tanımlanmalıdır.

5.14 Kaydırıcı, ısıtma sıvısı veya soğutucu gibi ekipmanın çalışmasıyla alakalı her türlü malzeme, ilaç aktif maddeleri ve ara mamul kalitesiyle ilgili resmi ve diğer belirlenmiş şartları değiştirmemesi için ilaç aktif maddelerine ve ara mamullere temas etmemelidir. Bunun ötesindeki her türlü sapma malzemenin amacının etkinliğine zarar vermemeyi garantileyecek şekilde ele alınmalıdır. Uygun olduğu yerlerde gıda sınıfındaki kaydırıcılar ve yağlar kullanılmalıdır.

5.15 Kapalı veya ağzı sıkı kapanmış ekipman uygun olduğu yerlerde kullanılmalıdır. Açık ekipman kullanıldığında veya ekipman açıldığında kontaminasyon riskini azaltmak için uygun önlemler alınmalıdır.

5.16 Ekipman ve kritik kurulumlar için bir dizi güncel çizimler bulundurulmalıdır. (Örnek: cihazlar ve teknik destek sistemleri).

5.2 Ekipman Bakımı ve Temizlik

5.20 Şemalar ve prosedürler (sorumluluk üstlenme belgesi dahil) ekipmanların koruyucu bakımını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.

5.21 İlaç aktif maddelerinin ve ara mamullerin üretiminde kullanılmak üzere işleme alınan ekipmanın temizliği ve sürekliliği için yazılı prosedürler belirlenmelidir. Temizlik prosedürleri operatörlerin her tip ekipmanı üretken ve etkin bir biçimde temizlemesini sağlayacak şekilde yeterli detayı içermelidir. Bu prosedürler şunları içermelidir:

- Ekipman temizliği için sorumluluğun ataması;
- Uygun durumlarda sanitasyon şemalarını da kapsayacak şekilde temizlik çizelgeleri bulundurulması;
- Metot ve materyallerin tam bir tanımı. (Ekipmanları temizlemede kullanılan temizlik maddelerinin nasıl sulandırılacağı dahil);
- Uygun durumlarda, düzgün bir temizlik için ekipmanın her bir parçasının sökme ve yeniden monte etme talimatlarının bulundurulması;
- Önceki seri tanımının kaldırılması veya yok edilmesi için talimatların bulundurulması;
- Kullanmadan önce ekipmanların kontaminasyona karşı korunmasını içeren talimatların bulunması;
- Eğer pratikse, kullanmadan önce ekipman temizliğinin denetlenmesi; ve
- Eğer uygulanabilir bir durumsa, işlemin bitimiyle ekipman temizliği arasında geçen azami sürenin tespit edilmesi.

5.22 Ekipman ve gereçler, resmi veya diğer belirlenmiş şartların ötesinde ara mamul veya ilaç aktif maddelerinin kalitesini etkileyebilecek malzemelerin bulaşması veya kirliliği önlemek amacıyla temizlenmeli, saklanmalı veya uygun durumlarda sanitize veya sterilize edilmelidir.

5.23 Ekipmanın sürekli çalışması gereken durumlarda veya aynı ara mamul veya ilaç aktif maddeleri ile ardışık serilerin seri üretimi söz konusuysa, ekipmanlar kontaminant birikmesi veya taşınmasını engelleyecek şekilde uygun aralıklarla temizlenmelidir. (Örnek: kirler veya zararlı seviyede mikro organizmalar;).

5.24 Tahsis edilmemiş ekipmanlar çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla farklı materyallerin üretimi arasında temizlenmelidir.

5.25 Artıkların kabul kriteri ve temizlik prosedürlerinin seçimi ve temizlik maddeleri tanımlanmalı ve onaylanmalıdır.

5.26 Ekipmanlar uygun şekilde içerikleri ve temizlik vaziyetleri bazında tanımlanmalıdır.

5.3 Kalibrasyon

5.30 İlaç aktif maddeleri ve ara mamullerin kalitesini garantilemek için kritik olan kontrol, tartma, ölçme, denetleme ve test ekipmanları belirlenmiş çizelgeler dahilinde yazılı prosedürlere göre kalibre edilmelidir.

5.31 Ekipman kalibrasyonları, eğer varsa onaylı standartlara eşdeğer standartlar tarafından uygulanmalıdır.

5.32 Bu kalibrasyonların kayıtları saklanmalıdır.

5.33 Kritik ekipmanların o andaki kalibrasyon durumları bilinmeli ve doğrulanabilir olmalıdır.

5.34 Kalibrasyon kriterlerine uymayan cihazlar kullanılmamalıdır.

5.35 Kritik cihazların onaylı standart kalibrasyonlarındaki sapmalar, son başarılı kalibrasyondan bu yana bu cihaz kullanılarak üretilen ilaç aktif maddeleri veya ara mamullerin kalitesini etkileyebilme ihtimalinin belirlenmesi için araştırılmalıdır.

5.4 Bilgisayarlı Sistemler

5.40 İİU ile alakalı bilgisayarlı sistemler valide edilmelidir. Validasyonun derinliği ve kapsamı bilgisayarlı uygulamanın çeşitliliği, karmaşıklığı ve kritikliğine dayanmalıdır.

5.41 Uygun kurulum işlem kalifikasyonu, bilgisayar donanım ve yazılımının kendisine verilen görevleri yerine getirmeye uygun olduğunu göstermelidir.

5.42 Ticari olarak varolan satın alınmış yazılımlar aynı seviyede test edilmeyi gerektirmeyebilir. Eğer var olan sistem kurulum esnasında valide edilmemişse, uygun dokümanlar bulunduğu takdirde geriye dönük bir validasyon yapılabilir.

5.43 Bilgisayarlı sistemlerde yetkisiz giriş ve veri değişikliğini önleyecek yeterli kontroller bulunmalıdır. Verilerde eksiklik olmasına engel olan kontroller bulunmalıdır. (Örnek: sistem kapatılır veya veri alınmaz.) Herhangi bir veri değişikliğinin raporu bulunmalı, bu raporda bir önceki giriş, değişikliği yapan kişi ve değişikliğin ne zaman yapıldığının bilgisi bulunmalıdır.

5.44 Bilgisayarlı sistemlerin çalıştırılması ve bakımı için yazılı prosedürlerin olması gereklidir.

5.45 Kritik bilgiler elle girilirken girişin doğruluğu için ekstra bir kontrol yapılmalıdır. Bu ikinci bir operatör veya sistemin kendisi tarafından yapılabilir.

5.46 İlaç aktif maddelerinin veya ara mamullerin veya kayıtların güvenilirliğinin veya test sonuçlarının kalitesini etkileyebilecek bilgisayarlı sisteme dayalı vakalar kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

5.47 Bilgisayarlı sistemdeki değişiklikler değişim prosedürüne uygun olmalı ve resmi olarak yetkilendirilmeli, raporlandırılmalı ve test edilmelidir. Raporlar donanımda, yazılımda ve sistemi diğer kritik bileşenlerindeki tüm değişiklikleri, tadilatlar ve iyileştirmeler dahil olmak üzere içermelidir. Bu raporlar sistemin bakımının valide edildiğini göstermelidir.

5.48 Sistem çöküşleri veya bozulmaları sonucunda kayıtların kalıcı olarak kaybedilmesi ihtimaline karşı bir sistem yedeği sağlanmalıdır. Veri güvenliği sağlayan bir yöntem tüm bilgisayarlı sistemlere kurulmalıdır.

5.49 Veriler bilgisayar sistemine ek olarak ikinci bir yöntemle de kaydedilebilir.

6. Dokümantasyon ve Kayıtlar

6.1 Dokümantasyon Sistemi ve Özellikleri

6.10 Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretimi ile ilgili tüm dokümanlar yazılı prosedürlere göre hazırlanmalı, gözden geçirilmeli ve dağıtılmalıdır. Bu dokümanlar basılı veya elektronik formatta olabilir.

6.11 Tüm dokümanların hazırlanması, revizyonu, değiştirilmesi veya kaldırılması bakım ve revizyon geçmişine bakılarak kontrol edilecektir.

6.12 Tüm alakalı dokümanları tutmak için bir prosedür oluşturulmalıdır. (Örnek: Gelişim tarihçesi raporları, büyüme raporları, teknik transfer raporları, süreç validasyon raporları, eğitim raporları, üretim raporları, kontrol raporları ve dağıtım raporları.) Bu dokümanların alıkonma süreleri belirlenmelidir.

6.13 Tüm üretim, kontrol ve dağıtım raporları serinin son kullanım tarihinden itibaren en az bir yıl sonrasına kadar saklanmalıdır. Yeniden test süreleri olan ilaç aktif maddelerinin raporları seri dağıtıldıktan sonra en az 3 yıl boyunca saklanmalıdır.

6.14 Raporlara giriş, girişin yapılacağı boşluğa silinemeyecek şekilde ve doğrudan aktivitenin gerçekleştirilmesinin ardından yapılmalıdır ve girişi yapan kişi tanımlanmalıdır. Girişlerdeki düzeltmelere tarih atılmalı ve imzalanmalıdır ve orijinal giriş okunabilir halde bırakılmalıdır.

6.15 Alıkonma süresi boyunca raporların kopyaları ve orijinalleri, rapor edilen aktivitelerin bulunduğu binalarda hazır tutulmalıdır. Bir başka yerden elektronik olarak veya bir başka yöntemle hemen elde edilebilecek raporlar kabul edilebilir.

6.16 Spesifikasyonlar, talimatlar, prosedürler ve kayıtlar ya orijinal olarak veya fotokopi, mikrofilm, mikrofiş ve diğer başka kesin kopyalama şekillerinde gerçek kopya olarak tutulabilir. Mikrofilm veya elektronik kayıt gibi küçültme teknikleri kullanıldığı hallerde uygun geri edinme ekipmanları ve kopyanın kağıt örneği üretme yönteminde hazırda bulundurulmalıdır.

6.17 Ham maddeler, ara mamuller ve gerekli olduğu takdirde ilaç aktif maddeleri ve etiketleme ve ambalajlama materyalleri için spesifikasyonlar oluşturulmalıdır. Buna ek olarak ilaç aktif maddelerinin ve ara mamullerin üretim kalitesini etkileyebilecek olan işlem

yardımcıları, ara levhalar ve diğer materyaller için spesifikasyonlar uygun olabilir. Kabul edilme kriterleri oluşturulmalı ve in-proses kontrolleri için belgelenmelidir.

6.18 Eğer belgelerde elektronik imza kullanılıyorsa doğruluğu tasdik edilmeli ve güvenli olmalıdır.

6.2 Ekipman Temizliği ve Kayıt Kullanımı

6.20 Önemli ekipmanların kullanım, temizlik, sanitasyon ve/veya sterilizasyon ve bakım raporları; tarihi, zamanı (eğer uygulanabilirse), ürünü, ekipmanla üstünde çalışılan seri numarasını ve temizlik ve bakımı yapan kişinin adını içermelidir.

6.21 Eğer ekipman tek bir ilaç aktif maddesi veya ara mamule atanmışsa ve eğer ara mamuller veya ilaç aktif maddeleri takip edilebilir bir sırayla devam ediyorsa o zaman ayrı ekipman kayıtlarına gerek yoktur. Tahsis edilmiş ekipmanın kullanıldığı yer, temizlik, bakım ve kullanım kayıtları seri kaydının bir parçası olabilir veya ayrı olarak tutulabilir.

6.3 Ham Maddelerin, Ara Mamullerin, İlaç Aktif Maddelerinin Etiket ve Ambalajlama Materyallerinin Kayıtları

6.30 Kayıtlar şu aşağıdakileri kapsamalıdır:

- Üreticinin adı, ilaç aktif maddesi üretiminde kullanılacak her seri ham madde, ara mamul veya etiketleme ve ambalajlama materyalinin, her bir sevkiyatın tanımı ve miktarı, tedarikçinin adı, tedarikçinin kontrol numara(lar)ı, eğer biliniyorsa başka bir tanım numarası, alındı belgesindeki numara, alındı belgesinin tarihi;
- Bunlardan elde edilen her türlü test veya denetim ve sonuçlar;
- Bu maddelerin kullanımını takip eden raporlar;
- İlaç aktif maddeleri etiket ve ambalajlama materyallerinin belirlenen şartlara uygun olduğuna dair denetleme ve inceleme dokümanları;
- Reddedilen ham madde, ara mamul veya ilaç aktif maddeleri etiket ve ambalajlama materyalleri hakkında son karar.

6.31 Master (onaylı) etiketler, basılı etiketlerle karşılaştırılabilmesi için tutulmalıdır.

6.4 Master Üretim Talimatları (Ana Üretim ve Kontrol Kayıtları)

6.40 Her seri için tek tipliliği sağlamak adına, her bir ara mamul ve ilaç aktif maddesi ana üretim talimatları tek bir kişi tarafından hazırlanmalı, tarih atılmalı ve imzalanmalı ve bağımsız olarak kalite birimlerindeki bir kişi tarafından kontrol edilmeli, tarih atılmalı ve imzalanmalıdır.

6.41 Ana üretim talimatları şunları içermelidir:

- Üretimi yapılan ara mamul veya ilaç aktif maddesi adı ve eğer uygulanabilirse tanımlayıcı bir doküman referans kodu;
- Herhangi bir özel kalite özelliğini tanımlayabilmek için yeterince belirgin bir kod veya adla tanımlanmış tam bir hammadde ve ara mamul listesi;
- Ölçü birimi de dahil olmak üzere kullanılan her bir ara mamulün veya ham maddenin oranının veya miktarının açıkça belirtilmesi. Miktarın sabit olmadığı durumlarda her

bir seri boyu veya üretim oranının hesabı dahil edilmelidir. Miktar farklılıkları dahil edilmeli ve ispatlanmalıdır;

- Üretim yeri ve kullanılan ana üretim ekipmanının ne olduğu;
- Şunlar dahil olmak üzere detaylı üretim talimatları:
 - Takip edilen adımlar,
 - Kullanılan işlem parametre aralıkları,
 - Eğer uygulanabiliyorsa kabul edilme kriterleriyle birlikte örnekleme talimatları ve in-proses kontrolleri,
 - Uygun olduğu yerlerde, her bir işlem adımı ve/veya toplam sürecin tamamlanması için zaman limitleri; ve
 - Zaman veya işlemin uygun aşamalarının beklenen kabul edilebilir aralıkları;
 - Uygun olduğu yerlerde, izlenecek özel uyarılar ve ikazlar veya bunların çapraz referansları; ve
 - Uygun olduğu yerlerde zaman limitleriyle birlikte özel saklama koşulları ve etiket ve ambalajlama materyalleri de dahil olmak üzere ilaç aktif maddeleri ve ara mamullerin uygun kullanılabilirliğini sağlayacak saklama talimatları.

6.5 Seri Üretim Kayıtları (Seri Üretimi ve Kontrol Kayıtları)

6.50 Seri üretim kayıtları her bir ara mamul ve ilaç aktif maddesi için hazırlanmalı ve her bir serinin kontrolü ve üretimi ile ilgili tam verileri kapsamalıdır. Seri üretim kaydının belgesi düzenlenmeden önce onun doğru sürüm olduğunun ve uygun ana üretim talimatlarının tam ve doğru bir yeniden üretimi olduğunun kontrol edilmesi gerekir. Eğer seri üretim kaydı ana dokümanın ayrı bir bölümünden üretilmişse, o doküman o an kullanımda olan ana üretim talimatlarına yapılan bir referansı içermelidir.

6.51 Bu raporlar kendine özgü bir seri veya tanım numarasıyla numaralanmalıdır ve düzenlendiğinde tarih atılıp imzalanmalıdır. Sürekli üretimlerde ürün kodu tarih ve zamanla birlikte son numara verilene kadar kendine özgü bir tanımlayıcı rolü üstlenebilir.

6.52 Seri üretim raporlarındaki her bir belirgin adımın tamamlanmasının dokümanı (seri üretimi ve kontrol raporları) şunları içermelidir:

- Tarih ve uygulanabildiği yerlerde, zaman;
- Kullanılan ana ekipmanların tanımı (Örnek: reaktörler, kurutucular, değirmenler vs...);
- Üretim sırasında kullanılan ham maddelerin, ara mamullerin veya herhangi bir yeniden işlenen malzemenin ağırlık ve seri numarası dahil olmak üzere her bir serinin özel tanımı;
- Kritik işlem parametrelerinin kaydedilmiş tüm hakiki sonuçları;
- Yapılan tüm örnekleme;
- Operasyonun her bir kritik adımını yapan, doğrudan denetleyen ve kontrol eden kişilerin imzası;
- In-proses ve laboratuvar test sonuçları;
- Uygun safhalarda ve zamanlardaki hakiki sonuçlar;
- İlaç aktif maddeleri veya ara mamulün ambalaj ve etiket tanımları;
- Eğer satışa sunulduysa ilaç aktif maddeleri veya ara mamulün tanıtıcı etiketi;
- Tespit edilen her türlü sapma, değerlendirilmesi, hakkında yapılan araştırma (eğer uygunsuzsa) veya eğer ayrı saklanmışsa o araştırmaya ilişkin referanslar; ve
- Serbest bırakma testinin sonuçları.

6.53 Spesifikasyonlara uygun olarak, ilaç aktif maddesi veya ara mamullerdeki kritik sapmaları veya hataları araştırmak için yazılı prosedürler oluşturulmalı ve izlenmelidir. Araştırma, söz konusu hatalar veya sapmalarla alakalı olabilecek diğer serileri de kapsamalıdır.

6.6 Laboratuvar Kontrol Kayıtları

6.60 Laboratuvar kontrol kayıtları aşağıda belirtildiği şekilde, incelemeleri ve makaleleri içererek, oluşturulan standartlara ve spesifikasyonlara uygunluğu garantilemek için yapılan tüm testlerden elde edilmiş tam verileri kapsamalıdır;

- Materyal adı veya kaynağı, seri numarası veya diğer belirleyici kodu, numunen alındığı tarih ve eğer uygunsa test için numunenin alındığı tarih ve miktarı da kapsayacak şekilde test için alınan numunelerin bir tanımı;
- Kullanılan her bir test metodunun açıklaması veya referansı;
- Metot tarafından tanımlandığı şekilde her bir testte kullanılan numunenin ölçüsü veya ağırlığının açıklaması; Referans standartların, reaktiflerin ve standart solüsyonların hazırlığı ve testi hakkında bilgi veya çapraz referans verileri,
- Test edilen seriyi ve özel malzemeyi göstermek için açıkça tanımlanan, laboratuvar cihazlarından elde edilen grafik ve çizelgelere ek olarak test sırasında oluşan tüm ham verilerin tam bir kaydı
- Ölçü birimleri, dönüştürme faktörleri ve denklik faktörleri gibi testle alakalı olarak yapılan tüm hesaplamaların bir kaydı;
- Test sonuçlarının bir açıklaması ve oluşturulmuş kabul edilen kriterlerle karşılaştırılması;
- Her bir testi yapan kişinin imzası ve testlerin yapıldığı tarih; ve
- Orijinal kayıtların netlik, tamlık ve oluşturulmuş standartlara bağlılık bakımından incelendiğini gösteren, ikinci bir kişinin imzası ve attığı tarih.

6.61 Tam kayıtlar şunun için tutulmalıdır:

- Oluşturulmuş analitik bir metot üzerinde yapılan herhangi bir değişiklik;
- Laboratuvar cihazları, aparatlar, sayaçlar ve kayıt cihazlarının periyodik kalibrasyonu;
- İlaç aktif maddeleri üzerinde yapılacak tüm stabilite testleri; ve
- Spesifikasyon dışı (SD) araştırmalar.

6.7 Seri Üretim Kaydının İncelemesi

6.70 Bir serinin serbest bırakılmasından ve seri dağıtılmadan önce ilaç aktif maddesi ve ara mamullerin belirlenmiş şartlara uygunluğunu belirlemek amacıyla ambalajlama ve etiketleme de dahil olmak üzere seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtlarının incelenmesi ve onaylanması için yazılı prosedürler oluşturulmalı ve takip edilmelidir.

6.71 Bir ilaç aktif maddesi serisi serbest bırakılmadan ve dağıtılmadan önce kritik işlem adımlarının seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları kalite birimleri tarafından incelenmeli ve onaylanmalıdır. Kritik olmayan işlem adımlarının üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları kalifiye üretim personeli veya kalite birimleri tarafından onaylanan prosedürleri takip eden başka bir birim tarafından incelenebilir.

6.72 Tüm sapma, araştırma ve spesifikasyon dışı raporlar seri serbest bırakılmadan önce seri kayıt incelemesinin bir parçası olarak görülmelidir.

6.73 Kalite birim(ler)i üretici firmanın kontrol sınırları dışına sevk edilenler dışında ara mamul serbest bırakma sorumluluğunu ve yetkisini üretim birimlerine devredebilirler.

7. Materyal Yönetimi

7.1 Genel Kontroller

7.10 Materyallerin alımı, tanımlanmasını, karantinasını, saklanmasını, kullanımını, örneklendirilmesini, testini ve onay veya reddedilmesini tarif eden yazılı prosedürler olmalıdır.

7.11 İlaç ve ara mamul üreticileri kritik materyal tedarikçilerini değerlendirmek için bir sisteme sahip olmalıdır.

7.12 Materyaller bir tedarikçiden veya tedarikçilerden kalite birimlerinin onayladığı şartlar göz önünde bulundurularak satın alınmalıdır.

7.13 Eğer kritik materyalin tedarikçisi materyalin üreticisi değilse, üreticinin adı veya adresi ilaç aktif maddeleri ve/veya ara mamul üretici tarafından bilinmelidir.

7.14 Kritik ham maddelerin tedarik kaynağının değiştirilmesi, Değişim Kontrol bölümü 13 gereğince yapılmalıdır.

7.2 Alındılar ve Karantina

7.20 Alındı ve kabul öncesi içinde materyal bulunan her bir kap veya kap grubu doğru etiketleme (Tedarikçi ve firmanın kendi verdiği isim arasında tutarlılık olup olmaması, eğer bunlar farklıysa, dahil olmak üzere), kap hasarı, kırık mühür ve tahrif veya kontaminasyon olma ihtimaline karşı görsel olarak incelenmelidir. Materyaller, uygun şekilde örneklene, incelenene ve test edilene kadar karantina altında tutulacak ve kullanıma açılacaktır.

7.21 Gelen materyaller eldeki stoklarla karıştırılmadan önce (örnek: Solventler veya silolardaki stoklar) doğru, eğer uygunsa test edilmiş ve serbest bırakılmış olarak tanımlanmalıdır. Gelen materyalleri eldeki stoklarla hatalı olarak karıştırmayı önlemek için prosedürler oluşturulmalıdır.

7.22 Eğer toplu sevkiyatlar tahsis edilmemiş tankerlerle yapıldıysa tankerde çapraz kontaminasyon oluşmayacağından emin olunmalıdır. Bu eminliği sağlamanın yöntemleri aşağıdakilerden biri veya daha fazlasını kapsayabilir:

- Temizlik sertifikası
- Kontaminasyon kalıntısı testi
- Tedarikçinin denetimi

7.23 Büyük depo konteynerleri ve onlarla ilgili çok ağızlı borular, dolun ve boşaltım hatları açıkça tarif edilmelidir.

7.24 Materyal bulunduran her bir kaba veya kap grubuna (Seriler) belirleyici bir kod, seri veya alındı numarası atanmalı ve tanımlanmalıdır. Bu numara her bir serinin dağıtım kaydı yapılırken kullanılmalıdır. Her bir serinin durumunu tanımlayan bir sistem oluşturulmalıdır.

7.3 Gelen Üretim Materyallerinin Örneklendirilmesi ve Testi

7.30 7.32 maddesinde tarif edilen materyaller hariç, her bir materyal serisinin kimliğini doğrulayan en az bir test yapılmalıdır. Eğer üretici, tedarikçileri değerlendirebileceği bir sisteme sahipse, tedarikçinin analiz sertifikası yapılacak diğer testlerin yerine geçebilir.

7.31 Tedarikçinin onayı, üreticinin düzenli olarak materyal karşılama spesifikasyonlarını yerine getirebildiğini gösteren ve yeterli delil sunan(Örnek: geçmiş kalite tarihçesi) bir değerlendirmeyi kapsamalıdır. Firma için testleri azaltmadan önce en az üç seri tam bir analizden geçirilmelidir. Yine de, asgari olarak, uygun aralıklarla tam bir analiz yapılmalı ve Analiz sertifikasıyla mukayese edilmelidir. Analiz sertifikasının güvenilirliği düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

7.32 Eğer üreticiden ham maddelerin istenen şartlara uygun olduğunu gösteren bir analiz sertifikası alınmışsa, işlem yardımcılarının, zehirli veya yüksek toksisite içeren ham maddelerin, diğer özel materyaller veya firmanın kontrolü dahilinde bir başka birime sevk edilen materyallerin test edilmesine gerek yoktur. Kapların, etiketlerin ve seri numaralarının kayıtlarının görsel olarak kontrol edilmesi materyallerin tanımlanmasında yardımcı olacaktır. Bu materyallere alan dahilinde test yapılmamasının nedeni açıklanmalı ve rapor edilmelidir.

7.33 Numuneler alınmış olduğu materyal serisini temsil edebilmelidir. Numunelendirme metodları, numune alınacak kap sayısını, numunenin kabın hangi bölgesinden alındığını ve her bir kaptan ne kadar numunelik malzeme alındığını belirlemelidir. Numune alınacak kap sayısı ve numunenin boyutu; materyalin kritikliğini, materyal çeşitliliğini, tedarikçinin kalite tarihçesini ve analiz için gereken kaliteyi göz önünde bulunduran bir numune alma planına dayandırılmalıdır.

7.34 Numune alımı, belirlenen alanlarda ve numune alınan materyalin ve diğer materyallerin kontaminasyonuna mani olacak şekilde tasarlanmış prosedürlerle yapılmalıdır.

7.35 Numunelerin alındığı kaplar dikkatle açılmalı ve akabinde kapatılmalıdır. Numunenin alındığını gösteren bir şekilde işaretlenmelidir.

7.4 Saklama

7.40 Materyaller bozulmayı, kontaminasyonu ve çapraz kontaminasyonu engelleyecek şekilde kullanılmalı ve saklanmalıdır.

7.41 Materyaller fiber tamburlar, çantalar veya kutular içinde yerle teması olmayacak şekilde saklanmalı ve eğer mümkünse temizliğe ve denetime izin verecek şekilde yerleştirilmelidir.

7.42 Materyaller uygun koşullarda ve kalitesinin olumsuz etkilenmeyeceği süreler zarfında ve normal olarak en eski stoğun ilk kullanılmasını sağlayacak şekilde saklanmalıdır.

7.43 Uygun kaplarda tutulan belirli materyaller, tanımlayıcı etiketinin okunabilir kalması ve kabın açılıp kullanılmadan önce uygun bir şekilde temizlenmesi kaydıyla açık havada tutulabilir.

7.44 Kabul edilmeyen mallar, üretimde yetki dışı kullanımı engelleyecek şekilde bir karantina sistemi ile tanımlanmalı ve kontrol edilmelidir.

7.5 Yeniden Değerlendirme

7.50 Materyaller kullanıma uygunluğunun anlaşılması için uygun şekilde yeniden değerlendirilmelidir. (Örnek: uzun süreli saklamadan veya ısıya veya neme maruz kaldıktan sonra).

8. Üretim ve İn-proses Kontroller

8.1 Üretim İşlemleri

8.10 İlaç aktif maddeleri ve ara mamul üretiminde kullanılacak ham maddeler kullanım için uygunluğun bozulmayacağı koşullarda tartılmalı ve ölçülmelidir. Tartı ve ölçüm cihazları amaçlanan kullanım için uygun hassaslıkta olmalıdır.

8.11 Eğer bir materyal daha sonraki üretim işlemlerinde kullanılmak üzere bölünüyorsa, materyali ihtiva edecek kap uygun olmalı ve aşağıdaki bilgileri üzerinde taşıyacak şekilde tanımlanmalıdır.

- Materyal adı ve/veya ürün kodu;
- Alış veya kontrol numarası;
- Yeni kaptaki materyalin ağırlığı veya ölçüsü; ve
- Eğer varsa, yeniden değerlendirme veya test tarihi;

8.12 Kritik tartım, ölçüm veya bölme işlemleri eş değer bir kontrol tarafından ele alınmalı ve gözlenmelidir. Kullanım öncesinde üretim personeli, bu materyallerin söz konusu ara mamul veya ilaç aktif maddelerinin seri kaydında belirtilen materyaller olduğunu doğrulamalıdır.

8.13 Diğer kritik aktiviteler eş değer bir kontrol tarafından ele alınmalı ve gözlenmelidir.

8.14 Hakiki sonuçlar üretim sürecinin belirli aşamaları boyunca beklenen sonuçlarla karşılaştırılmalıdır. Uygun aralıklardaki beklenen sonuçlar, bir önceki laboratuvar, deneme ve üretim verilerine dayalı olarak ele alınmalıdır. Kritik işlem adımlarıyla alakalı sonuçlardaki sapmalar, durumdan etkilenen serinin kalitesinde bir etki veya potansiyel bir etki olup olmadığını tespit etmek için araştırılmalıdır.

8.15 Her türlü sapma rapor edilmeli ve açıklanmalıdır. Her türlü kritik sapma araştırılmalıdır.

8.16 Ekipmanların büyük birimlerinin çalışma durumları ya her bir ekipman birimin üzerinde veya uygun dokümanlarla, kontrol istemleriyle veya alternatif yöntemlerle belirtilmelidir.

8.17 Yeniden işlenecek veya üzerinde çalışılacak materyaller onaylanmadan kullanımı engellemek amacıyla uygun şekilde kontrol edilmelidir.

8.2 Zaman Limitleri

8.20 Eğer zaman limitleri ana üretim talimatlarında (6.41'e bakınız) belirtiliyorsa ilaç aktif maddeleri ve ara mamullerin kalitesini garantilemek için bu zaman limitlerine riayet edilmelidir. Sapmalar rapor edilmeli ve değerlendirilmelidir. Zaman limitleri bir hedef değeri işlerken (Örnek: pH ayarlaması, hidrojenasyon, önceden belirtilen şartlarda kurutma) yetersiz olabilir. Çünkü reaksiyonların tamamlanması veya işlem adımları in-proses numunelendirmesi ve testlerle belirlenir.

8.21 Daha fazla işlem için alıkoyulan ara mamuller kullanım kalitesini korumak için uygun koşullarda saklanmalıdır.

8.3 İn-proses Numunelendirmesi ve Kontroller

8.30 İlaç aktif maddelerinin ve ara mamullerin kalite özelliklerinde çeşitlilik yaratabilecek işlem adımlarının performansının ilerleyişini ve kontrolünü denetlemek için yazılı prosedürler oluşturulmalıdır. İn-proses kontrolleri ve onların kabul kriterlerinin gelişim aşamasında veya tarihe verileri esnasında kazanılan bilgilere dayanarak belirlenmelidir.

8.31 Kabul kriterleri ve testin tipi ve kapsamı; üretilen ilaç aktif maddesi veya ara mamulün doğasına, girişilen adımın işleyişine veya reaksiyonuna, ürün kalitesinde sürecin gösterdiği çeşitliliklerin derecesine dayanabilir. Erken işlem adımlarında in-proses kontrollerinin daha az sıkı tutulması uygun olabilir. Yine de sonraki işlem aşamaları için daha sıkı kontroller uygun düşer (Örnek: izolasyon ve saflaştırma adımları).

8.32 Kritik in-proses kontroller (ve kritik süreç denetimi), kontrol noktaları ve metotları dahil, kalite birim(ler)i tarafından yazılı olarak belirtilmeli ve imzalanmalıdır.

8.33 Eğer düzenleme yapılan işlem kalite birim(ler)i tarafından önceden belirlenmiş limitler dahilinde yapılacaksa; in-proses kontrolleri kalifiye üretim departmanı personeli tarafından yapılabilir ve düzenleme yapılacak işlem için önceden kalite birim(ler)inin onayına ihtiyaç duyulmaz. Tüm testler ve sonuçları seri kaydının bir parçası olarak tamamen rapora geçirilmelidir.

8.34 İn-proses materyalleri, ara mamuller ve ilaç aktif maddeleri için yazılı prosedürler düzenlenmelidir. Numuneleme planları ve prosedürleri bilimsel olarak geçerliliği kanıtlanmış numuneleme pratiklerine dayanmalıdır.

8.35 İn-proses numunelemesi, numune materyalinin veya diğer ara mamul veya ilaç aktif maddelerinin kontaminasyonunu önlemek üzere tasarlanmış prosedürlere uygun olarak yapılmalıdır. Prosedürler, toplandıktan sonra numunelerin bütünlüğünü garantileyecek şekilde oluşturulmalıdır.

8.36 Normalde süreci denetleme ve/veya ayarlama amacıyla yapılan in-proses testlerinde spesifikasyon dışı (SD) araştırmalara ihtiyaç yoktur.

8.4 İlaç Aktif Maddeleri veya Ara Mamul Serilerinin Karıştırılması

8.40 Bu dokümanın amacı dahilinde, karıştırma terimi, homojen bir ara mamul veya ilaç aktif maddeleri üretmek için aynı şartlar içerisindeki maddelerin bir araya getirilme işlemini ifade eder. Tek serilerden alınma parçaların in-proses karışımları (Örnek: birkaç santrifüj yükünü tek bir kristalizasyon serisinden toplamak) veya daha ileri bir işlem için birkaç seriden alınan parçaları birleştirmek üretim sürecinin bir parçası olarak değerlendirilir ve karıştırma olarak değerlendirilmez.

8.41 Spesifikasyon dışı seriler spesifikasyonlara uymak adına diğer serilerle karıştırılmamalıdır. Karışıma dahil edilen her bir seri belirlenmiş bir işlem kullanılarak üretilmiş olmalıdır ve ayrı olarak test edilmeli ve karıştırılma öncesinde uygun şartları karşıladığından emin olunmalıdır.

8.42 Kabul edilebilir karıştırma operasyonları bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsar:

- Seri ebadını büyütme için küçük serilerin karıştırılması
- Tek bir seri oluşturmak için aynı ilaç aktif maddeleri veya ara mamulden çıkan artıkların karıştırılması (Örnek: izole edilmiş materyalin nispeten küçük miktarları).

8.43 Karıştırma süreçleri layıkıyla kontrol edilmeli ve raporlanmalıdır ve karıştırılmış serinin, eğer uygunsa, oluşturulmuş şartlara uygunluğu test edilmelidir.

8.44 Karıştırma sürecinin seri kayıtları, karışımı oluşturan her bir serinin takibine izin verecek şekilde tutulmalıdır.

8.45 İlaç aktif maddelerinin fiziksel özelliklerinin kritik olduğu durumlarda (Örnek: Katı oral dozlarda veya süspansiyon şeklinde kullanılacak ilaç aktif maddeleri) karıştırma operasyonu bir araya getirilmiş serinin homojenliğini gösterecek şekilde valide edilmelidir. Validasyon, karıştırma sürecinden etkilenebilecek kritik özelliklerin testlerini de kapsamalıdır. (Örnek: Partikül boyutunun dağılımı, yığın yoğunluğu, doldurma yoğunluğu).

8.46 Eğer karıştırma stabiliteyi olumsuz yönde etkileyecekse, en son karıştırılmış seriye stabilite testi yapılmalıdır.

8.47 Karıştırılmış serinin son kullanım veya yeniden test tarihi için karışımdaki en eski artık veya serinin üretim tarihi baz alınmalıdır.

8.5 Kontaminasyon Kontrolü

8.50 Eğer yeterli kontrol varsa, artık materyaller aynı ara mamul veya ilaç aktif maddesini içeren bir sonraki serilere aktarılabilir. Örnekler mikronizörün çeperlerine yapışmış artıkları, boşaltıldıktan sonra santrifüj kabının içinde kalan yaş kristal artık tabakasını, ve sıvı veya kristallerin işlemin bir sonraki safhasına geçilirken materyalin işlem aracından yetersiz aktarılmasını kapsar. Bu türden taşınan materyaller, kararlaştırılmış ilaç aktif maddesi saflık profilini olumsuz yönde etkileyecek mikrobiyal kontaminasyona veya niteliği bozacak artıkların gelmesine neden olmamalıdır.

8.51 Üretim işlemleri, ilaç aktif maddeleri veya ara mamullerin diğer materyaller tarafından kontaminasyonunu önleyecek bir biçimde yürütülmelidir.

8.52 İlaç aktif maddelerinin saflaştırılma sonrası kullanımı için, kontaminasyonu önleyici önlemler alınmalıdır.

9. İlaç Aktif Maddelerinin ve Ara Mamullerin Ambalajlanması ve Tanımlayıcı Etiketleri

9.1 Genel

9.10 Ambalajlama ve etiket materyallerinin alımını, tanımlanmasını, karantinasını, numunelendirilmesini, gözlenmesini ve/veya testini ve onayını belirleyen yazılı prosedürler bulunmalıdır.

9.11 Ambalajlama ve etiket materyalleri belirlenmiş olan spesifikasyonlara uygun olmalıdır. Bu şartları karşılayamayanlar uygun olmadıkları işlemlerde kullanılmamaları için reddedilmelidir.

9.12 Her etiket ve ambalajlama materyalinin sevkiyatında alındı, inceleme veya test ve kabul veya reddedildiğinin bilgisini içeren kayıtlar tutulmalıdır.

9.2 Ambalajlama Materyalleri

9.20 Kaplar, sevkiyat ve tavsiye edilmiş saklama sırasında ara mamuller veya ilaç aktif maddelerinde oluşabilecek bozulma veya kontaminasyonu önleyecek şekilde yeterli korumayı sağlamalıdır.

9.21 Kaplar temiz olmalı ve ara mamulün veya ilaç aktif maddelerinin doğası gereği belirtilen yerlerde amaçlanan kullanımına uygun olabilmeleri için sanitasyonları gereklidir. Bu kaplar ilaç aktif maddeleri veya ara mamullerin kalitesinin belirlenmiş şartların ötesinde değişmemesi için reaktif, katkılı veya absorbe edici olmamalıdır.

9.22 Eğer kaplar yeniden kullanılıyorsa yazılı prosedürler gereğince temizlenmeli ve tüm önceki etiketler sökülmeli veya silinmelidir.

9.3 Etiket Tahsisi ve Kontrol

9.30 Etiket saklama bölgelerine giriş yetkili personelle kısıtlı olmalıdır.

9.31 Prosedürler düzenlenen, kullanılan ve geri getirilen etiketlerin miktarının uygunluğunu bulmak ve etiketlenen kap sayısı ile düzenlenen etiket sayısı arasındaki uyumsuzluğu değerlendirmeye yönelik olmalıdır. Bu tür uyumsuzluklar araştırılmalı ve araştırma kalite birim(ler)i tarafından onaylanmalıdır.

9.32 Seri numarası taşıyan tüm etiketler veya diğer seri numaralarıyla alakalı basılmış materyallerin tümü yok edilmelidir. İade edilen etiketler karışıklığı önleyecek ve uygun tanım sağlayacak şekilde saklanmalı ve tutulmalıdır.

9.33 Geçersiz veya miyadı dolmuş etiketler yok edilmelidir.

9.34 Ambalajlama işlemlerinde etiket basmak için kullanılan baskı cihazlarının, tüm baskı işlemlerinin seri üretim kaydında belirlenen baskıya uygun olmasını sağlanacak şekilde yaptığı kontrol edilmelidir.

9.35 Bir seri için basılan etiketler uygun tanım ve ana üretim kaydındaki şartlara uygunluğun sağlanması için dikkatle kontrol edilmelidir. Bu denetimin sonuçları rapor edilmelidir.

9.36 Kullanılan basılı etiketin bir temsili, seri üretim kaydına eklenmelidir.

9.4 Ambalajlama ve Etiketleme İşlemleri

9.40 Doğru ambalajlama ve etiket materyallerinin kullanıldığını garantileyecek şekilde düzenlenmiş yazılı prosedürlerin olması gereklidir.

9.41 Etiketleme işlemleri karışıklığı önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Diğer ilaç aktif maddeleri veya ara mamul işlemleriyle arasında fiziksel ve mesafe bazında ayırım olmalıdır.

9.42 Ara mamul veya ilaç aktif maddeleri kapları üzerindeki etiketler adı veya tanımlayıcı kodu, seri numarasını ve eğer bu bilgi ilaç aktif maddeleri veya ara mamulün kalitesini güvenceye alacaksa, saklama koşullarını içermelidir.

9.43 Eğer ara mamul veya ilaç aktif maddelerinin üreticinin materyal yönetim sisteminin kontrolü dışına transfer edilmesi planlanıyorsa o zaman üreticinin adı ve adresi, içeriğin miktarı, özel nakliye koşulları ve diğer yasal gereklilikler etiketin üzerinde yer almalıdır. Son kullanım tarihi olan ara mamul ve ilaç aktif maddeleri için son kullanım tarihi etiketin ve analiz sertifikasının üzerinde yer almalıdır. Yeniden test tarihi olan ara mamul ve ilaç aktif için, yeniden test tarihi etiket ve/veya analiz sertifikası üzerinde belirtilmelidir.

9.44 Ambalajlama ve etiketleme tesisleri, sıradaki ambalajlama işleminde gereksinim duyulmayan tüm materyallerin ortadan kaldırılmasını sağlamak amacıyla kullanımdan hemen önce denetlenmelidir. Bu denetim seri üretim kayıtlarında, tesis defterinde veya diğer bir dokümantasyon sisteminde raporlanmalıdır.

9.45 Ambalajlanan ve etiketlenen ara mamuller veya ilaç aktif maddeleri serinin içindeki ambalaj ve kapların doğru etikete sahip olduğunu güvence altına alacak şekilde kontrol edilmelidir. Bu denetim ambalajlama operasyonunun bir parçası olmalıdır. Bu denetimlerin sonuçları seri üretim veya kontrol kayıtlarına yazılmalıdır.

9.46 Üreticinin kontrolü dışı sevk edilen ara mamul veya ilaç aktif maddesi kapları, öyle bir şekilde mühürlenmelidir ki, eğer mühür kırılırsa veya kaybolursa alıcı içeriğin değişmiş olabileceği ihtimali konusunda uyarılabilmelidir.

10. Saklama ve Dağıtım

10.1 Depolama Prosedürleri

10.10 Tesisler tüm materyallerin uygun koşullar altında (örnek: kontrollü sıcaklık ve gerektiğinde kontrollü nem) saklanması için mevcut bulunmalıdır. Materyalin özelliklerin

korunması için kritik öneme sahip olduğu hallerde, bu koşulların raporunun tutulması gereklidir.

10.11 Karantinalı, iade edilmiş, geri verilmiş veya geri çekilmiş materyallerin istem dışı veya yetkisiz kullanımını engelleyen bir alternatif sistem olmadığı müddetçe bu malzemelerin gelecekteki kullanımına karar verilene kadar geçici olarak saklanması için ayrı saklama alanları tahsis edilmelidir.

10.2 Dağıtım Prosedürleri

10.20 İlaç aktif maddeleri ve ara mamullerin, ancak kalite birim(ler)i tarafından onaylandıktan sonra üçüncü şahıslar için serbest bırakılmalarına izin verilmelidir. İlaç aktif maddeleri ve ara mamuller kalite birim(ler)i tarafından izin verildiği takdirde eğer uygun kontroller ve dokümanlar da mevcutsa karantina altında bir başka birime sevk edilebilir.

10.21 İlaç aktif maddeleri ve ara mamuller kaliteleri olumsuz yönde etkilemeyecek şekilde nakledilmelidir.

10.22 İlaç aktif maddeleri veya ara mamuller için özel nakliye ve saklama koşulları etiketin üzerinde yer almalıdır.

10.23 Üretici, ilaç aktif maddeleri veya ara mamulleri taşımaya üstlenen firmanın (yüklenicinin) uygun nakliye ve saklama koşullarını bildiğini ve onları takip ettiğini güvence altına almalıdır.

10.24 Bir ilaç aktif maddesinin veya ara mamulün her bir dağıtımının anında geri çekilmesine izin veren bir sistemin kurulması gereklidir.

11. Laboratuvar Kontrolleri

11.1 Genel Kontroller

11.10 Uygun laboratuvar tesisleri, bağımsız kalite birim(ler)inin kullanımına hazır halde bulunmalıdır.

11.11 Materyallerin numunelendirilmesini, red edilmesini, testini, onayını ve laboratuvar verilerinin kaydedilmesini ve saklanmasını tarif eden yazılı prosedürler olmalıdır. Laboratuvar kayıtları bölüm 6.6 uyarınca saklanmalıdır.

11.12 Tüm spesifikasyonlar, numuneleme planları ve test prosedürleri bilimsel olarak geçerli olmalı; ham maddelerin, ara mamullerin, ilaç aktif maddelerinin etiket ve ambalajlama materyallerinin belirlenmiş kalite ve/veya saflık standartlarına uyumluluğunu güvence altına alacak uygunluğa sahip olmalıdır. Spesifikasyonlar ve test prosedürleri, kayıt/form doldurma sırasında eklenenlerle tutarlı olmalıdır. Kayıt/form doldurma sırasında yapılanlara ek spesifikasyonlar olabilir. Spesifikasyonlar, numuneleme planları ve test prosedürleri ve onların değişiklikleri dahil olmak üzere uygun organizasyonel birim tarafından tanzim edilmeli ve kalite birim(ler)i tarafından gözden geçirilmeli ve onaylanmalıdır.

11.13 İlaç aktif maddeleri için üretim süreciyle tutarlı ve kabul edilen standartlara uygun spesifikasyonlar oluşturulmalıdır. Spesifikasyonlar saflık kontrollerini kapsamalıdır (Örnek: organik safsızlık, inorganik safsızlık, ve artık solventler). Eğer ilaç aktif maddelerinin mikrobiyolojik saflıkla ilgili bir şartı bulunuyorsa toplam mikrobiyal sayımı ve zararlı organizmalara uygun iş limitleri oluşturulmalı ve karşılanmalıdır. Eğer ilaç aktif maddelerinin endotoksinlerle ilgili bir şartı bulunuyorsa uygun iş limitleri oluşturulmalı ve karşılanmalıdır.

11.14 Laboratuvar kontrolleri işlem sırasında takip edilmeli ve raporlanmalıdır. Yukarıda tarif edilen prosedürlerin dışına çıkmalar rapor edilmeli ve açıklanmalıdır.

11.15 Elde edilen her türlü spesifikasyon dışı sonuç bir prosedüre uygun olarak araştırılmalı ve raporlanmalıdır. Bu prosedür verilerin analizi, belirgin bir problemin var olup olmadığını, doğru eylemlerin yapılabilmesinde görev dağılımını ve sonuçları kapsamalıdır. Spesifikasyon dışı sonuçların sonrasında yapılan her türlü yeniden numuneleme ve/veya yeniden test etme yazılı bir prosedüre göre yapılmalıdır.

11.16 Reaktifler ve standart solüsyonlar yazılı prosedürleri takiben hazırlanmalı ve etiketlenmelidir. Analitik reaktifler ve standart solüsyonlar için "son kullanım" tarihleri uygulanmalıdır.

11.17 İlaç aktif maddelerinin üretimi için uygun şekilde birincil referans standartları elde edilmelidir. Her bir birincil referans standardı kaynağı rapor edilmelidir. Kayıtlar her bir birincil referans standardının saklandığı yerde muhafaza edilmeli ve tedarikçinin tavsiyelerine uygun olarak kullanılmalıdır. Resmi olarak tanınan bir kaynaktan elde edilen birincil referans standartları şayet resmi olarak tanınan tedarikçinin tavsiyeleri doğrultusunda saklandıysa normalde test edilmeden kullanılır.

11.18 Resmi olarak tanınan bir kaynaktan gelen birincil bir referans standardı mevcut değilse "firma için birincil standart" oluşturulmalıdır. Birincil referans standardının saflığını ve uygunluğunu tamamen oluşturabilmek için uygun testler yapılmalıdır. Bu testin uygun dokümanları saklanmalıdır.

11.19 İkincil referans standartları uygun bir biçimde hazırlanmalı, tanımlanmalı, test edilmeli, onaylanmalı ve saklanmalıdır. İkincil referans standardının her bir serisinin uygunluğu ilk kullanım öncesi bir birincil referans standardıyla karşılaştırılarak belirlenmelidir. Her bir ikincil referans standardı serisi yazılı bir protokol çerçevesinde periyodik olarak yeniden kalifiye edilmelidir.

11.2 İlaç Aktif Maddeleri Ve Ara Mamullerin Test Edilmesi

11.20 İlaç aktif maddeleri veya ara mamullerin her bir serisi için spesifikasyonlarına uygunluğunu test eden uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.

11.21 Belirli bir kontrol edilmiş üretim süreci sırasında üretilen tipik bir serinin içindeki tanımlanmış veya tanımlanmamış safsızlığı tarif eden bir saflık profili normal olarak her bir ilaç aktif maddesi için yapılmalıdır. Safsızlık profili, tanımlanmış her bir safsızlığın sınıflandırılmasını (Örnek: saklama süresi), gözlenen her safsızlığın alanını, tanımlanmış her safsızlığın sınıfını (Örnek: inorganik, organik, solvent) kapsamalıdır. Safsızlık profili normal

olarak üretim sürecine bağlıdır ve ilaç aktif maddelerinin kökenidir. Safsızlık profili normalde bitkilerden veya hayvan dokularından elde edilen ilaç aktif maddeleri için gerekli değildir. Biyoteknoloji tespitleri ICH yönetmeliği Q6B'de ele alınmıştır.

11.22 Safsızlık profili uygun aralıklarla, var olan yasalardaki saflık profiliyle veya ham madde, ekipman işlem parametreleri veya üretim sürecindeki değişikliklerden kaynaklanan ilaç aktif maddesi değişikliklerini tespit etmek için geçmiş verileriyle karşılaştırılmalıdır.

11.23 Uygun mikrobiyolojik testler, mikrobiyal kalitenin belirlenmiş olduğu her bir ilaç aktif maddesi ve ara mamul serisi için yapılmalıdır.

11.3 Analitik Prosedürlerin Validasyonu (Bölüm 12'ye bakınız.)

11.4 Analiz Sertifikası

11.40 Geçerli Analiz Sertifikaları istek doğrultusunda her bir seri ilaç aktif maddesi veya ara mamul için düzenlenmelidir.

11.41 İlaç aktif maddesi veya ara mamulün adı, uygun olduğu takdirde sınıfı, seri numarası, ve serbest bırakma tarihini de kapsayacak şekilde bilgiler analiz sertifikasında yer almalıdır. Son kullanım tarihi olan bir ara mamul veya ilaç aktif maddesi için, son kullanım tarihi etiket ve analiz sertifikası üzerinde bulunmalıdır. Yeniden test tarihi olan ara mamuller ve ilaç aktif maddeleri söz konusuysa yeniden test tarihi etiket ve/veya analiz sertifikasının üzerinde belirtilmelidir.

11.42 Sertifika, kabul limitleri ve sonuçları (eğer testler sayıysa) dahil olmak üzere müşteri gereksinimi veya incelemesi ile tutarlı olarak yapılmış her bir testi listelemelidir.

11.43 Sertifikalar kalite birim(ler)inin yetkili personeli tarafından imzalanmalı ve tarih atılmalıdır ve orijinal üreticinin adını, adresini ve telefon numarasını göstermelidir. Analizin yeniden işleme tabi tutan veya yeniden ambalajlayan tarafından yapıldığı yerlerde, analiz sertifikası yeniden ambalajlayan/işleyeninin adını, adresini ve telefon numarasını ve orijinal üreticinin ismine yapılan bir referansı kapsamalıdır.

11.44 Eğer yeni sertifikalar yeniden ambalajlayıcılar/işleme tabi tutulanlar, mümessiller veya komisyoncular tarafından düzenleniyor veya onlar adına düzenleniyorsa, bu Sertifikalarda analizi yapan laboratuvarın adı, adresi ve telefon numarası da yer almalıdır. Ayrıca orijinal üreticinin adı, adresi ve orijinal seri sertifikasına bir referans yapılmalı ve orijinal seri sertifikasının bir kopyasını bulundurmmalıdır.

11.5 İlaç Aktif Maddelerinin Stabilesinin Kontrol Edilmesi

11.50 İlaç aktif maddelerinin stabilesini denetlemek için dokümanlaştırılmış, süren bir test programı oluşturulmalıdır. Ve sonuçlar uygun saklama koşullarını ve yeniden test veya son kullanım tarihlerini validasyon için kullanılmalıdır.

11.51 Stabillite testinde kullanılan test prosedürleri valide edilmeli ve stabilliteyi belirtmelidir.

11.52 Stabilite numuneleri piyasadaki kapları temsil eden kaplarda saklanmalıdır. Örneğin, eğer ilaç aktif maddesi fiber tamburlar içindeki torbalar şeklinde pazarlanmışsa, stabilite örnekleri de aynı materyalden yapılmış torbalar içinde ve pazardaki tamburlara benzer veya birebir yapıdaki, daha küçük çaplı tamburlarda saklanabilir.

11.53 Normalde ilk üç ticari üretim serisi yeniden test ve son kullanım tarihinin doğrulanması için stabilite gözlem programına dahil edilmelidir. Eğer önceki çalışmaların verileri ilaç aktif maddelerinin en az iki yıl stabil olduğunu gösteriyorsa, üç seriden daha az seri kullanılabilir.

11.54 Üretilen ilaç aktif maddelerinin yılda en az bir serisi (o yıl hiç ilaç aktif maddesi üretimi olmadıysa değil) stabilite kontrol programına dahil edilmeli ve yılda en az bir kere stabiliteyi doğrulamak için test edilmelidir.

11.55 Kısa raf ömrü olan ilaç aktif maddeleri için testler daha sık yapılmalıdır. Örneğin, biyoteknolojik/biyolojik ve raf ömrü bir yıl veya daha az olan ilaç aktif maddeleri için stabilite numuneleri alınmalı ve ilk üç ay boyunca ayda bir kez, sonra da üç aylık periyotlarda test edilmelidir. Var olan veriler ilaç aktif maddelerinin stabilitesinin değişmediğini gösterdiği takdirde belirli test aralıklarının (örneğin 9 ay testi) atlanması düşünülebilir.

11.56 Uygun olduğu durumlarda, stabilite saklama koşulları ICH stabilite kılavuzu ile tutarlı olmalıdır.

11.6 Son Kullanma ve Yeniden Test Tarihleri

11.60 Bir ara mamulün, üretici materyal yönetim sisteminin kontrolü dışına nakledileceği durumlarda, ulaşılabilir stabilite verilerince desteklenen son kullanma veya yeniden test tarihi belirlenmelidir (örnek: Yayınlanmış veriler, test sonuçları).

11.61 Bir ilaç aktif maddesinin son kullanma veya yeniden test zamanı, stabilite çalışmalarından elde edilen verilerin değerlendirilmesine dayalı olmalıdır. Genellikle bir son kullanma tarihi değil, yeniden test tarihi kullanılmalıdır.

11.62 Başlangıçtaki ilaç aktif maddesi son kullanım veya yeniden test tarihleri deneme bazındaki serilerde temel alınabilmesi için aşağıdaki şartları karşılama gerekmektedir;

- (1) deneme serileri bir ticari üretim ölçeği üzerinde kullanılan son bir işlemi deneyen bir prosedürü ve üretim metodunu kullanıyorsa;
- (2) ilaç aktif maddesinin kalitesi ticari ölçekte yapılacak bir materyali temsil ediyorsa.

11.63 Temsili bir numune yeniden test etmek amacıyla alınmalıdır.

11.7 Yedek/Saklama Numuneleri

11.70 Yedek numunelerin ambalajlaması ve tutulması, ilaç aktif maddesi serilerinin kalitesinin gelecekteki potansiyel değerlendirmelerinde kullanmak içindir ve gelecekteki stabilite testi amacıyla kullanılmaz.

11.71 Her bir ilaç aktif maddesi serisinin uygun şekilde tanımlanmış saklama numuneleri ya üreticinin tahsis ettiği seri son kullanım tarihinden sonra bir yıl veya daha uzun bir süre olan serinin dağıtımından itibaren üç yıl tutulmalıdır. Yeniden test tarihli ilaç aktif maddeleri için,

benzer saklama numuneleri, seri üreticisi tarafından tamamen dağıtıldıktan üç yıl sonrasına kadar tutulmalıdır.

11.72 Yedek numuneler ilaç aktif maddelerinin saklandığı aynı ambalajlama sistemiyle veya onun dengi veya pazarlanan ambalajlama sisteminden daha koruyucu bir sistemle saklanmalıdır. Yeterli miktar en az iki tam standart analiz veya ilaç kılavuzuna ait monograf yoksa iki tam spesifikasyon analizi kadar tutulmalıdır.

12. Validasyon

12.1 Validasyon Politikası

12.10 Firmanın bütünsel kuralları, amaçları ve validasyona yaklaşımı; üretim süreçleri, temizlik prosedürleri, analitik metotlar, in-proses kontrol testi prosedürleri, bilgisayarlı sistemler ve her bir validasyon sürecinin dizayn, inceleme, onay ve dokümantasyonundan sorumlu şahıslar da dahil olmak üzere rapor edilmelidir.

12.11 Kritik parametreler/vasıflar normal olarak tarihçe verilerinden alınarak veya gelişim safhası sırasında ve yeniden üretken bir operasyon için gereken aralıklarda tanımlanmalıdır. Bunlar şunları kapsar:

- Kritik ürün özellikleri bağlamında ilaç aktif maddelerinin tanımlanması;
- İlaç aktif maddelerinin kritik kalite özelliklerini etkileyebilecek işlem parametrelerinin tanımlanması;
- İşlem kontrolü ve rutin üretim sırasında kullanılması beklenen her bir kritik işlem parametre aralığının belirlenmesi;

12.12 Validasyon ilaç aktif maddelerinin saflığı ve kalitesi için kritik olduğu düşünülen işlemleri kapsamalıdır.

12.2 Validasyon Dokümantasyonu

12.20 Belirli bir işlemin nasıl valide edileceğini belirleyen yazılı bir değerlendirme protokolü oluşturulmalıdır. Protokol, kalite birim(ler)i ve tayin edilmiş diğer birimler tarafından gözden geçirilmeli ve onaylanmalıdır.

12.21 Validasyon protokolü hem kritik işlem adımlarını ve kabul ölçütlerini hem de yapılacak değerlendirmenin tipini (Geriye dönük, ileriye dönük, eş zamanlı) ve işlem yürütmelerinin sayısını belirlemelidir.

12.22 Sapmaları düzenleyici önerileri de kapsayan, uygun sonuçları çizen, gözlenen sapmalar üstünde yorumlarda bulunan, alınan sonuçları özetleyen ve değerlendirme protokolünü çapraz referanslayan bir validasyon raporu hazırlanmalıdır.

12.23 Validasyon protokolünün herhangi bir çeşitlemesi uygun gerekçelerle rapor edilmelidir.

12.3 Kalifikasyon

12.30 İşlem değerlendirme aktivitelerine başlamadan önce kritik ekipmanların ve yardımcı sistemlerin uygun kalifikasyonunun sağlanması tamamlanmalıdır. Kalifikasyon, genellikle tek tek veya birleşik olarak aşağıdaki aktiviteleri gerçekleştirmek suretiyle sağlanabilir:

-Dizayn Kalifikasyonu (DK): Teklif edilen tesislerin, ekipmanların veya sistemlerin amacına uygun olduğunun yazılı onayı.

-Kurulum Kalifikasyonu (KK): Ekipmanın veya sistemin, kurulu ve değiştirilmiş haliyle, onaylı dizayna, üreticinin tavsiyelerine ve/veya kullanıcı taleplerine uygunluğunun yazılı onayı.

-İşlevsel Kalifikasyon (İK): Ekipman ve sistemlerin, kurulu veya değiştirilmiş haliyle, beklenen operasyon aralıkları süresince istendiği şekilde iş gördüğünün yazılı onayı.

-Performans Kalifikasyonu (PK): Ekipman ve yardımcı sistemlerin, birbirlerine bağlı halde, spesifikasyonları ve onaylı işlem metodlarını baz alacak şekilde etkin ve üretken bir biçimde çalışabildiğinin yazılı onayı.

12.4 Proses Validasyonuna Yaklaşımlar

12.40 Proses validasyonu önceden belirlenmiş şartlara ve kalite özelliklerine uygun bir ara mamul veya ilaç aktif maddesini etkin ve verimli bir biçimde üretmek için, sürecin oluşturulmuş parametreler dahilinde işlediğinin yazılı kanıtıdır.

12.41 Validasyonun üç yaklaşımı vardır. İleriye dönük validasyon tercihli yaklaşımdır ama diğer yaklaşımların kullanılabilmesi istisnalar da bulunmaktadır. Bu yaklaşımlar ve uygulanabilirlikleri aşağıda listelenmiştir.

12.42 İleriye dönük validasyon 12.12 nolu maddede belirtildiği gibi normal olarak tüm ilaç aktif maddesi işlemleri için uygulanabilir. İlaç aktif maddesi işlemi üzerinde yapılan ileriye dönük validasyon, o ilaç aktif maddesinden üretilen son ilaç ürününün ticari dağıtımından önce bitirilmelidir.

12.43 Eş zamanlı validasyon, tekrar üretim çalışmalarından alınan verilerin mevcut olmadığı çünkü sınırlı sayıda ilaç aktif maddesi serisinin üretildiği, ilaç aktif maddesi serilerinin düzensiz aralıklarla üretildiği veya ilaç aktif maddesi serilerinin değiştirilmiş bir valide işlem tarafından üretildiği zamanlarda yapılabilir. Eş zamanlı validasyonun tamamlanmasından önce, seriler, ilaç aktif maddesi serilerinin denetimi ve testine dayalı ticari dağıtım için yapılan son ilaç üretiminde kullanılabilir veya dağıtılabilir.

12.44 Ham maddeler, ekipmanlar, sistemler, tesisler veya üretim işlemindeki değişiklikler nedeniyle ilaç aktif maddelerinin kalitesindeki belirgin bir değişim olmaksızın iyi oluşturulan işlemlerin geriye dönük validasyonları için bir istisna yapılabilir. Bu validasyon yaklaşımı şu yerlerde kullanılabilir:

(1)Kritik kalite özellikleri ve kritik işlem parametreleri tanımlandığında;

(2)Uygun in-proses kabul kriterleri ve kontrolleri tesis edildiğinde;

(3)Ekipmanın uygunluğuyla alakalı olmayan ekipman arızaları veya operatör hatalarından başka nedenlere atfedilebilecek belirgin işlem/üretim hataları olmadığında;

(4)Saflık profilleri eldeki mevcut ilaç aktif maddesi için oluşturulduğunda.

12.45 Geriye dönük validasyon için seçilen seriler, şartlara uymayan herhangi bir seri dahil olmak üzere inceleme periyodu sırasında üretilen tüm serileri temsil edebilmeli ve işlem

devamlılığını gösterecek şekilde sayıca yeterli olmalıdır. Elde tutulan numuneler, işlemin geriye dönük validasyonu amacıyla veri toplamak için test edilebilirler.

12.5 Proses Validasyon Programı

12.50 Validasyon için yapılan işlem çalışmalarının sayısı düşünülen işlem değişikliğinin önemine veya işlemin karmaşıklığına dayanmalıdır. İleriye dönük veya eş zamanlı validasyon için, rehberlik etmesi amacıyla üç ardışık başarılı seri kullanılmalıdır ama işlemin devamlılığını ispatlamak için ek işlem çalışmalarının yapılmasının gerektiği durumlar olabilir. (Örnek: karmaşık ilaç aktif maddesi işlemleri veya daha uzun tamamlanma süresi olan ilaç aktif maddeleri) Geriye dönük validasyon için, genelde on ila otuz arası ardışık seriden alınan verilerin, işlem tutarlılığı validasyon adına incelenmelidir. Ama doğruluğu onaylanırsa daha az seri incelenebilir.

12.51 Kritik işlem parametreleri, işlem validasyon çalışmaları sırasında kontrol edilmeli ve denetlenmelidir. Enerji tüketimini veya ekipman kullanımını azaltmaya yönelik değişkenler gibi kalite ile alakalı olmayan işlem parametrelerinin işlem validasyonuna dahil edilmesine gerek yoktur.

12.52 Proses validasyonu her bir ilaç aktif maddesi saflık profilinin belirlenen sınırlar içinde olduğunu doğrulamalıdır. Safsızlık profili geçmiş verileriyle veya uygulanabildiği yerlerde, işlem gelişimi sırasında belirlenen profille veya temel klinik ve toksikolojik çalışmalarda kullanılan serilerle karşılaştırılabilir veya onlardan daha iyi olmalıdır.

12.6 Valide Edilmiş Sistemlerin Periyodik İncelemesi

12.60 Sistemler ve işlemler halen daha geçerli bir biçimde çalışıyor olduklarının ispatlanması için periyodik olarak değerlendirilmelidir. Sistemde veya işlemde belirgin bir değişiklik yapılmadığı ve bir kalite incelemesinin sistem veya işlemin düzenli bir şekilde şartlara uygun materyal üretimi yaptığını onayladığı durumlarda normal olarak yeniden validasyona ihtiyaç yoktur.

12.7 Temizlik Validasyonu

12.70 Temizlik prosedürleri normal olarak valide edilmelidir. Genellikle temizlik validasyonu kontaminasyonun veya taşınan materyallerin ilaç aktif maddesi kalitesi için en büyük riski oluşturduğu durumlar ve işlem süreçlerine yönlendirilmelidir. Örneğin, artıkların ardı arkasına saflaştırma adımlarıyla ortadan kaldırıldığı üretimin ilk safhalarında ekipman temizlik prosedürlerinin validasyonu gereksiz olabilir.

12.71 Temizlik prosedürlerinin validasyonu ekipmanın gerçek kullanım şekillerine uygun olmalıdır. Eğer çeşitli ilaç aktif maddeleri veya ara mamuller aynı ekipmanla üretiliyorsa ve ekipman aynı işlemle temizleniyorsa, temizlik onayı için temsili bir ilaç aktif maddesi veya ara mamul seçilebilir. Bu seçim temizliğin zorluğu ve çözünebilirliğine ve etki, toksisite ve stabiliteye dayalı artık limitlerine dayanmalıdır.

12.72 Temizlik validasyon protokolü temizlenecek ekipmanları, prosedürleri, materyalleri, kabul edilebilir temizlik seviyelerini, gözlenecek ve kontrol edilecek parametreleri ve analitik

metotları tanımlamalıdır. Protokol alınacak numunelerin tipini ve nasıl alınıp etiketleneceğini belirlemelidir.

12.73 Numune alımı uygun şekilde, hem çözünemez hem de çözünebilir artıkları tespit etmek için silme, yıkamayı ve alternatif metotları (örnek: doğrudan alım) kapsamalıdır. Numune alma metotları, temizlikten sonra ekipmanın yüzeyinde kalan artıkların seviyesini nicelik bazında ölçülebilir olmalıdır. Ürünün temas edilen yüzeyi ekipman dizaynı ve/veya işlem kısıtlamaları nedeniyle (Örnek: Hortumların iç yüzeyleri, transfer boruları, küçük girişli reaktör tankları veya toksik materyaller ve mikronizör ve mikrofluidizör gibi küçük ve karmaşık ekipmanlar) kolay ulaşılabilir durumda değilse silme yöntemiyle numune alımı pratik olmayabilir.

12.74 Artıkları ve kirleticileri tespit etme hassasiyetine sahip valide analitik metotlar kullanılmalıdır. Her bir analitik metodun tespit limiti, artığın veya kirletici maddenin belirlenmiş kabul edilebilir seviyesini tespit etmede yeterince hassas olmalıdır. Metodun erişilebilir telafi seviyesi oluşturulmalıdır. Artık limitleri pratik, elde edilebilir, onaylanabilir olmalı ve en zararlı artığı baz almalıdır. Limitler, ilaç aktif maddelerinin en az bilinen farmakolojik, toksikolojik veya fizyolojik aktivitelerini veya onun en zararlı bileşenini baz almalıdır.

12.75 Ekipman temizliği/sanitasyonu çalışmaları, ilaç aktif maddeleri içindeki endotoksinleri ve toplam mikrobiyolojik sayımın azaltılma gereğinin olduğu veya başka bir tür kirliliğin söz konusu olduğu durumlarda (örnek: Steril ürünlerin üretiminde steril olmayan ilaç aktif maddesi kullanımı) mikrobiyolojik ve endotoksin kirliliği hedef alınarak yapılmalıdır.

12.76 Temizlik prosedürleri, rutin üretim sırasında kullanılırken bu prosedürlerin etkin olduğunu güvence altına alacak biçimde, uygun aralıklarda valide edilmelidir. Ekipman temizliği, eğer uygunsa analitik testler ve görsel denetimle izlenebilir. Görsel denetim numune alımı ve/veya analiz esnasında tespit edilmeden kalacak olan küçük bölgelerde toplanmış büyük kontaminasyonun tespitine olanak sağlayabilir.

12.8 Analitik Metotların Validasyonu

12.80 Analitik metotlar; metot, uygun farmakope veya tanınmış bir başka standart referansta belirtilmediği müddetçe valide edilmelidir. Kullanılan tüm test metotlarının uygunluğu her şeye rağmen hakiki kullanım koşulları altında onaylanmalı ve rapor edilmelidir.

12.81 Metodlar, analitik metotların validasyonu konusunda ICH kılavuzlarında belirtilen özelliklerin önemi dahil edilerek valide edilmelidir. Yapılan analitik validasyonun derecesi ilaç aktif maddesi üretim sürecinin analiz ve aşamasının amacını yansıtmalıdır.

12.82 Analitik ekipmanların uygun kalifikasyonu, analitik metotların validasyonuna başlanmadan önce düşünülmelidir.

12.83 Tam kayıtlar, valide edilmiş analitik metodun herhangi bir değişimini kapsamalıdır. Bu raporlar değişikliğin nedenini ve değişiklik sonrasında elde edilen sonuçların oluşturulmuş metodunkiler kadar güvenilir ve doğru sonuçlar verdiğini onaylayan uygun verileri içermelidir.

13. Değişim Kontrolü

13.10 Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretimini ve kontrolünü etkileyecek tüm değişikliklerin kontrolü için resmi bir değişim kontrol sistemi oluşturulmalıdır.

13.11 Yazılı prosedürler, tanımlamaları, dokümantasyonu, uygun incelemeleri, ham maddelerdeki değişikliklerin onayını, spesifikasyonları, analitik metotları, tesisleri, destek sistemlerini, ekipmanları (bilgisayar donanımı dahil), işlem adımlarını, etiketleme ve ambalajlama materyallerini ve bilgisayar yazılımlarını kapsamalıdır.

13.12 Değişiklik tekliflerinin uygun organizasyon birimleri tarafından taslağı yapılmalı, incelenmeli ve onaylanmalıdır ve kalite birim(ler)i tarafından onaylanmalıdır.

13.13 İlaç aktif maddesi veya ara mamulün kalitesinde teklif edilen değişikliğin potansiyel etkisi değerlendirilmelidir. Bir sınıflandırma prosedürü, valide edilmiş bir işlemde yapılacak değişikliklerin belirlenmesi için gereken test, validasyon ve dokümantasyon prosedürlerini belirlemede kullanılabilir. Değişiklikler değişikliğin doğasına, genişliğine ve değişikliğin işlem üzerindeki etkilerine göre sınıflandırılabilir (örnek: küçük veya büyük çaplı olarak). Valide edilmiş işlemdeki değişikliği doğrulamak için hangi ek test ve validasyon çalışmalarının uygun olduğunun kararını bilimsel hükümler belirlemelidir.

13.14 Onaylanmış değişiklikler hayata geçirilirken, değişiklik tarafından etkilenen tüm dokümanların revize edilmesinin sağlanması için önlemler alınmalıdır.

13.15 Değişiklik hayata geçirildikten sonra, değişikliğin etkilediği ilk üretilen veya test edilen serilerin değerlendirmesi yapılmalıdır.

13.16 Oluşturulmuş yeniden test veya son kullanım tarihlerini etkileyebilecek potansiyel kritik değişiklikler değerlendirilmelidir. Eğer gerekirse değiştirilmiş işlem tarafından üretilen ilaç aktif maddesi veya ara mamul numuneleri hızlandırılmış bir stabilite programına dahil edilebilir ve/veya stabilite denetim programına katılabilir.

13.17 Mevcut doz şeklinin üreticileri ilaç aktif maddesi kalitesini etkileyebilecek belirlenmiş üretim ve işlem kontrol prosedürlerindeki değişiklikler konusunda bilgilendirilmelidir.

14. Materyallerin Reddedilmesi ve Yeniden Kullanımı

14.1 Reddetme

14.10 Belirlenmiş şartları karşılayamayan ara mamuller ve ilaç aktif maddeleri, tanımlanmalı ve karantina altına alınmalıdır. Ara mamuller ve ilaç aktif maddeleri aşağıda belirtildiği şekilde yeniden işlenebilir ve yeniden çalışılabilir. Reddedilen materyallerin son şekli kayıtlara geçirilmelidir.

14.2 Yeniden İşleme

14.20 Oluşturulmuş bir üretim sürecinin parçası olarak, bir ara mamul veya ilaç aktif maddesini spesifikasyonlara veya standartlara uymayanlar da dahil olmak üzere, yeniden işleme sokmak ve bir kristalizasyon adımını veya diğer uygun kimyasal veya fiziksel işlem adımını tekrar ederek yeniden işlemek kabul edilebilir. Yine de böyle bir yeniden işleme

serilerin çoğunluğu için kullanılıyorsa bu yeniden işleme standart üretim işleminin bir parçası olarak dahil edilmelidir.

14.21 Bir in-proses kontrol testinden sonraki işlem adımının devamında, adımın eksik olduğunun ortaya çıkması normal sürecin bir parçası sayılır. Bu yeniden işleme olarak görülmez.

14.22 Reaksiyona girmemiş materyali yeniden işleme dahil etmek ve bir kimyasal reaksiyonu tekrarlamak, oluşturulmuş işlemin bir parçası olmadığı müddetçe yeniden işleme olarak düşünülür. Bu tür bir yeniden işleme, ilaç aktif maddeleri veya ara mamul kalitesinin yan ürünler ve aşırı reaksiyona girmiş materyallerin potansiyel oluşumu nedeniyle olumsuz yönde etkilenmediğinden emin olunacak şekilde dikkatli bir değerlendirmeye devam etmelidir.

14.3 Yeniden Çalışma

14.30 Oluşturulmuş standartlara veya spesifikasyonlara uygun olmayan serilerin üstünde yeniden çalışma kararı almadan önce uyumsuzluğun nedenlerinin araştırılması yapılmalıdır.

14.31 Yeniden çalışılan serilerin, yeniden çalışılan ürünün orijinal işlemle üretilen ürüne eşit kalitede olduğunu gösteren uygun değerlendirmeye, teste, eğer garantiliyse stabilite testine, ve dokümantasyona sahip olması gereklidir. Yeniden çalışma prosedürleri için uygun validasyon yaklaşımı genellikle eş zamanlı validasyondur. Bu, bir protokolün yeniden çalışma prosedürüne, nasıl sürdürülmesi gerektiğine ve beklenen sonuçları belirlemesine izin verir. Eğer yeniden çalışılacak sadece bir seri varsa o zaman seri kabul edilebilir bulunduktan sonra bir rapor yazılabilir ve serbest bırakılması yapılabilir.

14.32 Prosedürler oluşturulmuş işlem tarafından üretilen serilerle, yeniden çalışılan her bir serinin safsızlık profilinin karşılaştırmasını sağlamalıdır. Rutin analitik metotlar yeniden çalışılan serinin özelliklerini belirlemede yetersiz kalırsa ek metotlar kullanılabilir.

14.4 Materyallerin ve Solventlerin Yeniden Kazanımı

14.40 Reaktiflerin, ara mamullerin veya ilaç aktif maddelerinin yeniden kazanımı (örnek: ana sıvıdan veya filtratlardan), yeniden kazanım için onaylı prosedürlerin mevcut olması ve yeniden kazanılan materyallerin amaçlandığı kullanımı için gerekli olan şartlara uyması halinde kabul edilebilir.

14.41 Diğer onaylı materyaller ile yeniden kullanılmadan veya karıştırılmadan önce solventlerin uygun standartları karşıladığını garanti altına almak amacıyla yeniden kazanım prosedürlerinin kontrol edilmesi ve denetlenmesi şartıyla, solventler aynı işlemle veya farklı işlemlerle yeniden kazanılabilir veya kullanılabilir.

14.42 Taze ve yeniden kazanılan solventler ve reaktifler, eğer kullanılıyor olduğu tüm üretim işlemlerine uygunluğu testlerle kanıtlandıysa, bir araya getirilebilir.

14.43 Yeniden kazanılan solventler, ana sıvılar, ve diğer yeniden kazanılan materyaller uygun bir biçimde raporlanmalıdır.

14.5 İadeler

14.50 İade edilen ara mamuller veya ilaç aktif maddeleri aynı şekilde tanımlanmalı ve karantinaya alınmalıdır.

14.51 Eğer iadeleri sırasında veya öncesinde iade edilen ara mamul veya ilaç aktif maddesi veya kaplarının saklanma veya nakledilme koşulları, onların kaliteleri hakkında şüpheye düşürecek durumdaysa, iade edilen ara mamul veya ilaç aktif maddesinin uygun şekilde yeniden işlenmesi, yeniden çalışılması veya yok edilmesi gerekir.

14.52 İade edilen ara mamullerin veya ilaç aktif maddelerinin kayıtları tutulmalıdır. Her iade için belgeler şunları içermelidir:

- Alıcının adı ve adresi
- Ara mamul ve ilaç aktif maddesi seri numarası ve iade edilen miktar -İade nedeni
- İade edilen ara mamul veya ilaç aktif maddesinin kullanımı veya atılması

15. Şikayetler ve Geri Çekme

15.10 Tüm kaliteyle alakalı şikayetler, ister sözlü ister yazılı olarak bildirilsin, kaydedilmeli ve yazılı bir prosedüre uygun olarak araştırılmalıdır.

15.11 Şikayet kayıtları şunları kapsamalıdır:

- Şikayet edenin adı ve adresi;
- Şikayeti ileten kişinin adı (ve uygun durumlarda unvanı) ve telefon numarası;
- Şikayetin doğası (İlaç aktif maddelerinin seri numarası ve adı dahil);
- Şikayetin alındığı tarih;
- İlk etapta yapılan müdahale (Müdahaleyi yapan kişinin tanımı ve tarih);
- Devamında yapılan müdahaleler;
- Şikayet eden kişiye verilen yanıt (Yanıtın verildiği tarih dahil); ve
- İlaç aktif maddesi veya ara mamul serisi veya kısmı hakkında nihai karar.

15.12 Şikayet kayıtları; eğilimleri, ürünle alakalı akımları değerlendirmek, gözlemek ve ekstra, ve eğer uygunsa acil düzeltme eylemine götürecektir önemi verecek şekilde tutulmalıdır.

15.13 Bir ara mamulün veya ilaç aktif maddesinin hangi durumlarda geri çağırılması gerektiğini belirleyen yazılı prosedürler olmalıdır.

15.14 Geri çekme prosedürü; bilgileri kimin değerlendirmesi gerektiğini, bir geri çekme işlemine nasıl başlanacağını, geri çekme işlemi ile ilgili kimin bilgilendirileceğini ve geri çekilen materyalle ne yapılacağını tarif etmelidir.

15.15 Ciddi veya potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumda, yerel, ulusal, ve/veya uluslararası otoriteler bilgilendirilmeli ve tavsiyeleri alınmalıdır.

16. Fason Üreticiler (Laboratuvarlar Dahil)

16.10 Tüm fason üreticiler (laboratuvarlar dahil) bu kılavuzda belirlenen İİU'ya uyum sağlamalıdır. Çapraz kontaminasyonun engellenmesi ve izlenebilirliğini sağlamak için özel dikkat sarf edilmelidir.

16.11 Fason üreticiler (laboratuvarlar dahil) sözleşme bölgesinde yapılacak özel operasyonların İİU'ya uygunluğunu güvence altına almak adına, kontratı yapan tarafından değerlendirilmelidir.

16.12 Anlaşmayı yapan ve anlaşmayı kabul eden taraflar arasında her bir serinin kalite önlemlerini kapsayan, İİU sorumluluklarını detaylı olarak tanımlayan yazılı ve onaylı bir kontrat veya resmi bir anlaşma bulunmalıdır.

16.13 Anlaşma, anlaşma verene anlaşmayı kabul edenin tesislerini İİU'ya uygunluk açısından ölçmek adına denetleyebilme yetkisi vermelidir.

16.14 Alt sözleşmelere izin verildiği takdirde; anlaşmayı kabul eden, anlaşma verenin öncelikli değerlendirmesi ve onaylı olmaksızın kendisine anlaşma verilen hiçbir işi üçüncü şahıslara devretmemelidir.

16.15 Üretim ve laboratuvar kayıtları aktivitenin yapıldığı yerde tutulmalı ve her zaman hazır bulundurulmalıdır.

16.16 Anlaşma verenin bilgisi ve onayı olmadan, işlemde, ekipmanda, test metotlarında, spesifikasyonlarda, veya başka bir kontrata dayalı gereklilikte değişiklik yapılmamalıdır.

17. Acenteler, Komisyoncular, Tüccarlar, Distribütörler, Yeniden Ambalajlayanlar ve Etiketleyenler

17.1 Uygulanabilirlik

17.10 Bu bölüm, bir ara mamulü veya ilaç aktif maddesini satan ve/veya elde tutan, yeniden paketleyen, yeniden etiketleyen, etkileyen, dağıtan veya saklayan orijinal üretici harici herhangi bir tarafa uygulanır.

17.11 Tüm acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler bu talimatnamedeki İİU'ya uymalıdır.

17.2 Dağıtılan İlaç Aktif Maddelerinin ve Ara Mamullerin İzlenebilirliği

17.20 Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler dağıtımını yaptıkları tüm ilaç aktif maddeleri ve ara mamullerin izlenebilirliğini sağlamalıdır. Tutulması gereken ve mevcut olan dokümanlar şunları kapsamalıdır:

- Orijinal üreticinin tanımı
- Orijinal üreticinin adresi
- Satın alma siparişi
- Yük senedi (Nakliye dokümanı)
- Alındı belgeleri
- İlaç aktif maddesi veya ara mamulün adı ve gideceği yer
- Üreticinin seri numarası
- Nakliye ve dağıtım kayıtları
- Tamamen orijinal analiz sertifikası,(orijinal üreticinininki dahil olmak üzere)
- Yeniden test veya son kullanım tarihi

17.3 Kalite Yönetimi

17.30 Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler, bölüm 2'de belirtildiği üzere kaliteyi yönetmek için etkin bir sistem oluşturmalı, dokümanlarını hazırlamalı ve hayata geçirmelidir.

17.4 İlaç Aktif Maddesi ve Ara Mamulleri Yeniden Ambalajlama, Yeniden Etiketleme ve Alkoyma

17.40 İlaç aktif maddeleri ve ara mamullerin yeniden paketlenmesi, yeniden etiketlenmesi ve tutulması, ilaç aktif maddesi veya ara mamul tanımının veya saflığının kaybedilmesi veya karışıklığın önlenmesi amacıyla bu talimatnamede belirtildiği üzere uygun İİU kontrolleri altında yapılmalıdır.

17.41 Yeniden ambalajlama, kontaminasyonu ve çapraz kontaminasyonu engellemek adına uygun çevresel koşullar dahilinde yapılmalıdır.

17.5 Stabilite

17.50 Eğer ilaç aktif maddesi veya ara mamul onu üreten üreticinin kullandığından farklı bir kapla yeniden ambalajlanıyorsa o zaman atanmış son kullanım veya yeniden test tarihlerini doğrulayacak stabilite çalışmaları yapılmalıdır.

17.6 Bilgi Transferi

17.60 Acenteler, komisyoncular, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler bir ilaç aktif maddesi veya ara mamul üreticisinden elde ettikleri tüm kalite ve yasal bilgilerini müşteriye ve müşteriden aldıkları bilgileri ilaç aktif maddesi veya ara mamul üreticisine aktarmalıdır.

17.61 İlaç aktif maddesi veya ara mamulü müşteriye tedarik eden acente, komisyoncu, distribütör, yeniden ambalajlayan ve etiketleyen ilaç aktif maddesi veya ara mamulün üreticisinin adını ve verdiği seri numaralarını sağlamalıdır.

17.62 Acente aynı zamanda, istek üzerine yasal otoritelere ilaç aktif maddesi veya ara mamulün üreticisinin kimliğini vermelidir. Orijinal üretici, yetkili acenteleri ile arasındaki yasal ilişkiye bağlı olarak yasal otoritelere ya doğrudan ya da yetkili acenteleri vasıtasıyla yanıt verebilir. (Bu bağlamda "yetkili" kelimesi üretici tarafından yetkilendirildiği anlamına gelir.)

17.63 Bölüm 11.4'de ele alınan analiz sertifikası özel talimatları karşılamalıdır.

17.7 Şikayetlerin ve Geri Çekmelerin İdaresi

17.70 Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler bölüm 15'de belirtildiği gibi kendilerine iletilen tüm şikayetlerin ve geri çekmelerin kayıtlarını tutmalıdırlar.

17.71 Eğer durum gereği acentelerin, komisyoncuların, tüccarların, distribütörlerin, yeniden ambalajlayanların ve etiketleyenlerin, daha ileri bir eylemde bulunma kararı almak için

orijinal ilaç aktif maddesi veya ara mamulün üreticisiyle söz konusu bir şikayeti değerlendirmeleri gerekiyorsa ya bu ilaç aktif maddesi veya ara mamulü edinmiş olan diğer müşterilerle ya da Bakanlıkla veya ikisiyle de birden temasa geçmelidirler. Şikayet nedeni araştırılmalı ve uygun tarafça rapor edilmelidir.

17.72 Eğer şikayet orijinal ilaç aktif maddesi veya ara mamul üreticisi ile alakalıysa; acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler tarafından tutulan raporlar orijinal ilaç aktif maddesi veya ara mamul üreticisinden gelen yanıtları da barındırmalıdır. (Sağlanan bilgiler ve tarihi ile birlikte)

17.8 İadelerin İdaresi

17.80 İadeler bölüm 14.52 gereğince idare edilecektir. Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler iade edilen ilaç aktif maddesi veya ara mamullerin raporlarını tutmalıdır.

18. Hücre Kültürü/ Fermantasyonla Üretilen İlaç Aktif Maddeleri için Özel Talimatlar

18.1 Genel

18.10 18. bölüm önceki bölümlerde yeterince ele alınmayan, doğal veya rekombinant organizmaların kullanıldığı fermantasyon veya hücre kültürü ile üretilen ilaç aktif maddesi veya ara mamuller için belirlenmiş kontrolleri incelemeyi amaçlamaktadır. Bu bölümün tek başına kullanılması amaçlanmamıştır. Genel olarak bu dokümanın diğer bölümlerindeki İİU prensipleri geçerlidir. Küçük moleküllerin üretim sürecindeki "klasik" fermantasyon prensipleriyle protein ve/veya polipeptid üretiminde rekombinant ve rekombinant olmayan organizmaların kullanım süreçleri aynıdır, yine de kontrol derecesi değişecektir. Pratiğe dökülebilir olan yerlerde, bu bölüm farklardan söz edecektir. Genel olarak protein ve polipeptid üretiminde kullanılan biyoteknolojik süreçlerin kontrol derecesi klasik fermantasyon süreçlerinden daha büyüktür.

18.11 "Biyoteknolojik süreç" terimi (biyotek) ilaç aktif maddesi üretmek için rekombinant DNA, hibridoma veya başka bir teknoloji ile üretilen ve değiştirilen organizmaların veya hücrelerin kullanımını işaret eder. Biyoteknolojik süreçlerle üretilen ilaç aktif maddeleri, hakkında belirli talimatların bu bölümde verildiği protein ve polipeptid gibi normalde yüksek moleküler ağırlığı olan maddelerden oluşur. Antibiyotikler, amino asitler, vitaminler ve karbonhidratlar gibi düşük moleküler ağırlığa sahip belirli ilaç aktif maddeleri ayrıca rekombinant DNA teknolojisiyle üretilir. Bu tip ilaç aktif maddeleri için kontrol seviyesi, klasik fermantasyonda kullanılanlara benzerdir.

18.12 "Klasik fermantasyon" terimi ilaç aktif maddesi üretmek için konvansiyonel metotlarla değiştirilen (Örnek: irradyasyon veya kimyasal mutajenez) ve/veya doğada bulunan mikroorganizmaları kullanan işlemlere atıfta bulunur. "Klasik fermantasyon" ile üretilen ilaç aktif maddeleri normalde antibiyotikler, amino asitler, vitaminler ve karbonhidratlar gibi düşük moleküler ağırlığı olan ürünlerdir.

18.13 Hücre kültüründen veya fermantasyondan elde edilen ilaç aktif maddeleri veya ara mamullerin üretimi, hücre kültürü veya canlı organizmalardan materyal çıkarılması ve saflaştırılması gibi biyolojik süreçleri kapsar. Fizikokimyasal değişim gibi ek adımların

üretim sürecinin bir parçası olduğuna dikkat ediniz. Kullanılan ham maddeler (aracı, tampon bileşenler) mikrobiyolojik kontaminasyonun büyümesi için potansiyel teşkil edebilir. Kaynağa, hazırlık metoduna ve ilaç aktif maddesi veya ara mamulün amaçlanan kullanımına, biyoyükün kontrolüne, viral kontaminasyona, ve/veya endotoksinlere bağlı olarak sürecin uygun safhalarda üretimi ve denetlenmesi gerekli olabilir.

18.14 Ara mamul ve ilaç aktif maddesi kalitesini güvenceye almak için üretimin tüm safhalarında uygun kontroller oluşturulmalıdır. Bu kılavuzda hücre kültürü/ fermantasyon adımları ile başlarken, önceki adımlar (örnek: hücre bankacılığı) uygun süreç kontrolleri altında yapılmalıdır. Bu kılavuz hücre kültürü/fermantasyonu, bir hücre bankası şişesinin üretimde kullanılmak amacıyla alınmasıyla başlar.

18.15 Uygun ekipmanlar ve çevresel kontroller kontaminasyon riskini azaltmak amacıyla kullanılmalıdır. Çevresel kalite kabul kriterleri ve denetlemenin frekansı üretimdeki adıma ve üretim koşullarına bağlıdır (açık, kapalı, veya muhafazalı sistemler).

18.16 Genel olarak, işlem kontrolleri şunları dikkate almalıdır:

- Hücre bankasının bakımı (eğer uygunsuz);
- Kültürün uygun inokülasyonu ve genişlemesi;
- Fermantasyon/ hücre kültürü esnasında kritik operasyonların kontrolü;
- Hücre büyümesi, yaşama kabiliyeti (çoğu hücre kültürü işlemi için) ve uygun yerlerde üretkenlik süreçlerinin denetimi;
- İlaç aktif maddeleri ve ara mamulü kontaminasyondan (özellikle mikrobiyolojik doğaya sahip olan) ve kalite kaybından korunurken, hücreleri, hücre atıkları ve ortam bileşenleri ayıklayan, toplama ve saflaştırma prosedürü;
- Üretimin uygun yerlerinde biyoyük ve gerektiğinde endotoksin seviyelerinin izlenmesi; ve
- Viral güvenlik mevzuları ICH Q5A–“*Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*” kılavuzunda ele alınmıştır.

18.17 Uygun olduğu yerlerde, ortam bileşenlerinin ayrılması, konakçı hücre proteinleri, diğer işleme alakalı saf olmama durumları, ürünle alakalı saf olmama durumları ve kontaminantlar gösterilmelidir.

18.2 Hücre Bankasının Bakımı ve Kayıtların Tutulması

18.20 Hücre bankalarına giriş sadece yetkili personelle kısıtlı olmalıdır.

18.21 Hücre bankalarına, yaşama kabiliyetini sağlayacak ve kontaminasyonu engelleyecek şekilde dizayn edilen saklama koşulları altında bakılmalıdır.

18.22 Saklama koşulları ve hücre bankasının kullanım kayıtları tutulmalıdır.

18.23 Uygun zamanlarda, hücre bankaları kullanıma uygunluğuna karar verilebilmesi için periyodik olarak denetlenmelidir.

18.24 Hücre bankacılığı hakkında daha bütünsel bir müzakeresi için ICH Q5D ”*Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*” kılavuzuna göz atınız.

18.3 Hücre Kültürü/Fermantasyon

18.30 Hücre substratlarının; ortamların, tamponların ve gazların aseptik katılımı gerektiğinde; uygun yerlerde kapalı veya muhafazalı sistemler kullanılmalıdır. Eğer başlangıçtaki kabın veya devamındaki transferlerin veya eklemelerin (ortam, tamponlar) inokülasyonu açık kaplarda yapıldıysa, kontaminasyon riskini en aza indirmek için kontroller ve prosedürler olmalıdır.

18.31 İlaç aktif maddelerinin kalitesinin mikrobiyal kontaminasyon sebebiyle etkilenebileceği durumlarda açık kapların kullanılarak yapılan müdahaleler bir biyo-güvenlik kabini veya benzeri bir kontrollü ortamda yapılmalıdır.

18.32 Personel uygun şekilde giyinmeli ve kültürlerle iş görürken özel önlemler almalıdır.

18.33 Kritik işlem parametreleri (Örneğin: sıcaklık, pH, ajitasyon oranları, gazların eklenmesi, basınç) oluşturulmuş prosedürlere tutarlılığı sağlamak adına denetlenmelidir. Hücre büyümesi, yaşama kabiliyeti (Çoğu hücre kültürü işlemi için) ve uygun olduğu yerlerde üretkenlik denetlenmelidir. Kritik parametreler işlemde işleme değişecektir ve klasik fermantasyon için, belirli parametrelerin (örneğin, hücre yaşama kabiliyeti) denetlenmesine gerek yoktur.

18.34 Hücre kültür ekipmanları kullanımdan sonra temizlenmeli ve sterilize edilmelidir. Fermantasyon ekipmanları uygun biçimde temizlenmeli, sanitize veya sterilize edilmelidir.

18.35 Kültür ortamı uygun zamanlarda ilaç aktif maddesinin kalitesini korumak adına kullanım öncesi sterilize edilmelidir.

18.36 Kontaminasyonu tespit etmek ve atılacak eylem adımlarını belirlemek için uygun prosedürler oluşturulmalıdır. Bunlara, üründeki kontaminasyonun derecesini, ekipmanların dekontamine edilip sonraki serilerde kullanılacak koşula gelmesini sağlayan prosedürler dahil edilmelidir. Fermantasyon süreci sırasında gözlenen yabancı organizmalar tanımlanmalı ve gerektiğinde ürün kalitesi üstündeki etkileri belirlenmelidir. Bu tür değerlendirmelerin sonucu, üretilen materyalin tertibinde ele alınmalıdır.

18.37 Kontaminasyon vakalarının kayıtları tutulmalıdır.

18.38 Paylaşımlı (Çoklu-ürün) ekipmanları, uygun şekilde, çapraz kontaminasyon riskini en aza indirmek için üretim çalışmaları arasında temizlik sonrası ek testlere ihtiyaç duyabilirler.

18.4 Ürün Toplama, İzolasyon ve Saflaştırma

18.40 Ürün toplama adımları, ister hücre veya hücresel bileşenler çıkarmak için olsun ister bozulma sonrası hücresel bileşenleri toplamak için olsun kontaminasyonun en aza indirilmesi için tasarlanmış alanlar dahilinde yapılmalıdır.

18.41 Üreten organizmayı, hücresel atıkları ve medya bileşenlerini ayıran veya etkisiz hale getiren ürün toplama ve saflaştırma prosedürleri (kalitenin azalmasını, kontaminasyonu ve

bozulmayı en aza indirerek) ara mamul veya ilaç aktif maddelerinin tutarlı kalitede toplandığını garantileyecek derecede yeterli olmalıdır.

18.42 Tüm ekipmanlar kullanıldıktan sonra uygun şekilde temizlenmeli ve eğer uygunsanite edilmelidir. Eğer ilaç aktif maddeleri veya ara mamul kalitesi tehlikeye düşmeyecekse temizlemeden art arda çoklu serileme yapılabilir.

18.43 Eğer açık sistemler kullanılıyorsa, ürün kalitesinin korunması için uygun çevresel koşullar altında saflaştırma yapılmalıdır.

18.44 Eğer ekipmanları çoklu üretimde kullanılacaksa atanmış kromatografi reçinelerinin veya ek testlerin kullanımını gibi ek kontroller uygun olabilir.

18.5 Virüslerin Giderilmesi/ Etkisiz Hale Getirilmesi Adımları

18.50 Daha detaylı bilgi için ICH Q5A - *Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin* kılavuzuna göz atınız.

18.51 Virüslerin giderilmesi ve etkisiz hale getirilmesi adımları bazı işlemler için kritik öneme sahip süreç adımlarıdır ve kendi onaylı parametreleri dahilinde değerlendirilmelidir.

18.52 Virüslerin giderilmesi/etkisiz hale getirilmesi adımlarından önce ve sonra, viral kontaminasyon potansiyelini engellemek için uygun önlemler alınmalıdır. Dolayısıyla açık işlemler diğer işlem aktivitelerinden uzakta ve ayrı havalandırma birimlerine sahip olan yerlerde yapılmalıdır.

18.53 Normalde, farklı saflaştırma adımları için aynı ekipman kullanılmaz. Yine de aynı ekipman kullanılacaksa, yeniden kullanılmadan önce ekipman uygun şekilde temizlenmeli ve sanitize edilmelidir. Önceki adımlardan virüs taşınması potansiyelini (Örnek: ekipman veya çevre yoluyla) engellemek için uygun önlemler alınmalıdır.

19. Klinik Deneylerde Kullanılan İlaç Aktif Maddeleri

19.1 Genel

19.10 Bu talimatnamenin önceki bölümlerinde ele alınan kontrollerin tümü, geliştirilmesi sırasında araştırma amaçlı yeni bir ilaç aktif maddesinin üretimine uygun değildir. Bölüm 19'da sadece bu koşullara uygun belirli talimatlar bulunmaktadır.

19.11 Klinik deneylerde kullanılacak olan ilaç aktif maddelerinin üretiminde kullanılan kontroller ilaç aktif maddelerinin kullanıldığı ilaç ürününün gelişim safhalarına uygun olmalıdır. İşlem ve test prosedürleri, ilaç ürününün klinik testi ön klinik safhalarda klinik safhalara ilerlerken ve işlem hakkındaki bilgiler artarken, değişikliklere yer verecek kadar esnek olmalıdır. İlaç geliştirme aşaması, klinik deneylerde kullanılması hedeflenen ilaç ürününde kullanılacak olan ilaç aktif maddelerinin üretildiği safhaya geldiğinde, üreticilerin ilaç aktif maddesinin kalitesini güvence altına almak adına onları uygun tesislerde ve uygun üretim ve kontrol prosedürlerini kullanarak ürettiklerinin güvencesini vermeleri gerekir.

19.2 Kalite

19.20 Her bir serinin onaylanması için uygun bir mekanizma kullanılması suretiyle klinik deneylerde kullanılacak ilaç aktif maddelerinin üretiminde uygun İÜ kavramları uygulanması sağlanmalıdır.

19.21 Klinik deneylerde kullanılacak her ilaç aktif maddesi serisinin onayı veya reddedilmesi için üretimden bağımsız bir kalite birimi veya birimleri oluşturulmalıdır.

19.22 Kalite birim(ler)i tarafından sıklıkla uygulanan bazı test fonksiyonları diğer örgütsel birimler arasında uygulanabilir.

19.23 Kalite tedbirleri; ambalajlama materyallerinin, ham maddelerin, ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin test edilmesinde kullanılan bir sistemi içermelidir.

19.24 İşlem ve kalite problemleri değerlendirilmelidir.

19.25 Klinik deneylerde kullanılacak olan ilaç aktif maddelerinin etiketlenmesi uygun şekilde kontrol edilmeli ve materyali araştırma amaçlı kullanımıyla tanımlanmalıdır.

19.3 Ekipman ve Tesisler

19.30 Klinik gelişimin her safhasında, klinik denemelerde kullanılan ilaç aktif maddesi serilerini üreten laboratuvarlar ve küçük ölçekli tesisler dahil, ekipmanların amaçlandığı kullanım için kalibre edilmiş, temiz ve uygun olduğunu sağlayan prosedürler bulunmalıdır.

19.31 Tesislerin kullanımını belirleyen prosedürler, materyallerin kontaminasyon veya çapraz kontaminasyon riskini en aza indirecek şekilde kullanılmasını güvence altına almalıdır.

19.4 Ham Maddelerin Kontrolü

19.40 Klinik deneylerde kullanılacak olan ilaç aktif maddelerinin üretiminde kullanılan ham maddeler test edilerek değerlendirilmeli veya tedarikçinin analiziyle alınıp tanım testine tabii tutulmalıdır. Eğer bir materyal zararlı olarak tanımlanmışsa, tedarikçinin analizi yeterlidir.

19.41 Bazı durumlarda, ham maddelerin uygunluğu kullanım öncesi, sadece analitik teste tabii tutulmasındansa ufak çaplı reaksiyonların (Örnek: kullanım testinin) kabul edilebilirliğine dayalı olarak değerlendirilebilir.

19.5 Üretim

19.50 Klinik deneylerde kullanılan ilaç aktif maddelerinin üretimi laboratuvar defterleriyle, seri kayıtlarıyla veya diğer uygun yöntemlerle dokümanlaştırılmalıdır. Bu dokümanlar, üretim materyallerinin, ekipmanların, işlemlerin ve bilimsel gözlemlerin kullanımını hakkında bilgi içermelidir.

19.51 Beklenen verim, ticari işlemlerin beklenen verimlerine oranla çok daha çeşitli ve daha az tanımlanmış olabilir. Verim varyasyonlarındaki araştırmalar tahmin edilemez.

19.6 Validasyon

19.60 Klinik deneylerde kullanılan ilaç aktif maddesi üretiminin işlem validasyonu normalde tek bir ilaç aktif maddesi üretildiğinde veya ilaç aktif maddelerinin geliştirilmesi sırasında süreç değişikliğinin serinin kopyalanmasını zor veya hatalı hale getirdiği durumlarda uygun değildir. Kontrol, kalibrasyon ve uygulanabilen yerlerde, ekipman kalifikasyonu, kombinasyonu bu gelişim safhasındaki ilaç aktif maddesi kalitesini güvence altına alır.

19.61 Proses validasyonu; seriler ticari amaçlı üretildiğinde, hatta serilerin pilot üretiminde veya küçük ölçeklerde üretildiği durumlarda bölüm 12'ye uygun olarak yürütülmelidir.

19.7 Değişiklikler

19.70 Bilgi sahibi olundukça ve üretim büyüdükçe, gelişim sırasında değişiklikler beklenir. Üretimde, spesifikasyonda veya test prosedürlerinde yapılan her türlü değişim uygun biçimde kaydedilmelidir.

19.8 Laboratuvar Kontrolleri

19.80 Klinik deneylerde kullanılacak ilaç aktif maddesi serisini değerlendirmek için kullanılan analitik metotlar, daha valide edilmemiş olsalar da, bilimsel olarak geçerli olmalıdır.

19.81 Her seriden alınan yedek numunelerinin tutulmasını sağlayan bir sistem olmalıdır. Bu sistem, uygulamanın onaylanmasından, bitirilmesinden ve üretiminin durdurulmasından sonra uygun bir süre boyunca uygun miktarda her bir saklama numunesinin tutulmasını sağlamalıdır.

19.82 Bölüm 11.6'da açıklanan son kullanım ve yeniden test tarihleri klinik deneylerde kullanılan ilaç aktif maddeleri için uygulanabilir. Yeni ilaç aktif maddeleri için bölüm 11.6 klinik deneylerin erken safhalarında kullanılmaz.

19.9 Dokümantasyon

19.90 Klinik deneylerde kullanılacak ilaç aktif maddesi üretimi ve geliştirilmesi sırasında elde edilen verilerin raporlanmasını ve tutulmasını sağlayan bir sistem mevcut olmalıdır.

19.91 Klinik deneylerde kullanılacak ilaç aktif maddesi serisinin piyasaya salınmasını destekleyen analitik metotların geliştirmesi ve uygulanması uygun şekilde rapor edilmelidir.

19.92 Üretim ve kontrol kayıtlarını ve dokümanlarını saklamak için bir sistem kullanılmalıdır. Bu sistem kayıt ve dokümanların bir uygulamasının onaylanmasından, bitirilmesinden ve vazgeçilmesinden sonra uygun bir süre boyunca tutulmasını sağlamalıdır.

20. Terimler

Kabul Kriterleri

Test sonuçlarının kabulü için sayısal sınırlar, aralıklar veya diğer uygun kriterler.

Aktif Farmasötik İçerikler (İlaç Aktif Maddeleri) (veya İlaç Maddeleri)

Bir ilaç ürününün üretiminde kullanılması amaçlanan ve ilaç üretiminde kullanıldığında ilaç ürününün aktif bir bileşenine dönüşen herhangi bir madde veya maddeler karışımı. Bu tür maddeler; teşhiste, tedavide, hafifletmede, tıbbi müdahalede ve hastalığı engellemek veya beden fonksiyonlarına ve yapısına etki etmek amacıyla farmakolojik aktivite veya başka direkt etkiler sağlayan maddeleridir.

İlaç Aktif Maddeleri Başlangıç Materyalleri

İlaç aktif maddelerinin üretiminde kullanılan ve ilaç aktif maddelerinin yapısında belirgin bir yapısal parça oluşturan bir hammadde, ara mamul veya bir ilaç aktif maddesi. Bir ilaç aktif maddesi başlangıç materyali ticari bir mal, kontratla veya ticari bir anlaşmayla bir veya birden fazla tedarikçiden satın alınan bir materyal veya firma içinde üretilmiş bir materyal olabilir. İlaç aktif maddesi başlangıç materyalleri normalde belirlenmiş özelliklere ve yapıya sahiptir.

Seri (veya Lot)

Belirlenmiş sınırlar kapsamında, homojen olması beklenen, bir dizi işlem veya işlemlerden geçirilerek oluşturulmuş belirli bir miktardaki materyal. Sürekli üretim durumlarında bir seri, üretimin belirli bir parçasına tekabül edebilir. Serinin boyutu, belirli bir miktarla veya sabit bir zaman aralığında üretilen miktarla belirlenir.

Seri Numarası (veya Lot numarası)

Bir seriyi (veya lotu) tanımlayan ve üretim ve dağıtım geçmişinden belirlenebilen eşsiz bir sayı,harf ve/veya sembol kombinasyonudur.

Biyoyük

Ham maddelerde, ilaç aktif maddelerinde, başlangıç maddelerinde, ara mamullerde veya ilaç aktif maddelerinde bulunan mikro organizmaların seviyesi veya tipi (örnek: kabul edilemez veya değil). Biyoyük, sınırları aşmadığı ve belirli kabul edilemez organizmalar tespit edilmediği müddetçe kontaminasyon olarak kabul edilemez.

Kalibrasyon

Söz konusu bir enstrümanın veya cihazın, uygun bir ölçü aralığında izlenebilir bir standartta veya bir referans tarafından üretilen cihazlarla karşılaştırıldığında belirli sınırlar arasında sonuç vermesidir.

Bilgisayar sistemi

Belirli bir fonksiyon veya fonksiyon grubunu gerçekleştirmek üzere dizayn edilmiş ve bir araya getirilmiş bir grup donanım bileşeni ve onunla ilintili yazılımlardır.

Bilgisayarlı Sistem

Bir bilgisayar sistemi ile alakalı bir işlem veya operasyon

Kontaminasyon

Üretim, numuneleme, ambalajlama veya yeniden ambalajlama, saklama veya nakliye sırasında ilaç aktif maddelerinin, ara mamulün, ham maddenin içine veya üzerine istenmeyen kimyasal veya mikrobiyolojik doğaya sahip yabancı maddenin gelmesidir.

Fason Üretici

Orijinal üretici adına üretim işleminin bir kısmını üstlenen üreticidir.

Kritik

İlaç aktif maddelerinin gerekli şartlara uyabilmesi için önceden belirlenmiş kriterler içinde kontrol edilen bir işlem adımı, işlem koşulu, test gerekliliği veya bununla ilişkili başka bir madde veya parametredir.

Çapraz-Kontaminasyon

Bir materyalin veya ürünün bir başka materyal veya ürünle kontaminasyonudur.

Sapma

Onaylı bir talimattan veya oluşturulmuş standarttan uzaklaşmaktır.

İlaç

Pazarlanması amacıyla en son nihai şeklinde ambalajlanmış doz formudur. (Referans: Q1A)

İlaç Maddesi

İlaç aktif maddesine bakınız.

Son Kullanım Tarihi

Eğer uygun koşullar altında saklanırsa oluşturulmuş raf ömrü şartları dahilinde kalması beklenen ve süre dolduktan sonra kullanılmaması gereken ilaç aktif maddesinin etiket/konteyner üzerinde belirtilmiş olan tarihi.

Safsızlık

Ara mamul veya ilaç aktif maddesi içerisinde istenmeyen herhangi bir bileşenin bulunması.

Safsızlık Profili

İlaç aktif maddesi içerisindeki tanımlanmış ve tanımlanmamış safsızlık durumlarının tanımı

İn-proses Kontrolü (İşlem kontrolü)

Ara mamul veya ilaç aktif maddesinin şartlara uygunluğunu garantilemek amacıyla işlemin denetimini ve/veya düzenlenmesini sağlamak adına işlem sırasında yapılan kontrollere denir.

Ara Mamul

Bir ilaç aktif maddesine dönüşmeden önce daha ileri bir saflaşma veya moleküler değişimden geçen, bir ilaç aktif maddesinin işleme aşamaları sırasında oluşan materyaldir. Ara mamuller izole edilebilir veya edilmeyebilir. (Not: Bu talimatname, firmanın ilaç aktif maddesi üretiminin başladığını belirttiği noktadan itibaren üretilen ara mamullere atıfta bulunmaktadır.).

Lot

Seri'ye bakınız.

Lot Numarası

Seri numarasına bakınız.

İmalat

İlaç aktif maddesi ve onunla alakalı kontrollerin bütün materyal alımı, üretme, ambalajlama, yeniden ambalajlama, etiketleme, yeniden etiketleme, kalite kontrolü, serbest bırakılması, saklanması ve dağıtım işlemleridir.

Materyal

Ham maddeleri, (başlangıç maddeleri, reaktifleri, solventler) işlem yardımcıları, ara mamuller, ilaç aktif maddeleri ve ambalajlama ve etiketleme materyalleri.

Ana Likit

Kristalizasyondan veya izolasyon işleminden sonra arta kalan çöküntü sıvı. Bir ana likit reaksiyona girmemiş materyalleri, ara mamulleri, ilaç aktif maddesi ve/veya safsızlık seviyelerini içerir. Daha fazla işlem için kullanılabilir.

Ambalajlama Materyali

Saklama ve nakliye sırasında ara mamul veya ilaç aktif maddesini koruma amaçlı her türlü materyaldir.

Prosedür

Ara mamul veya ilaç aktif maddesinin üretimiyle alakalı doğrudan veya dolaylı olarak uygulanacak tedbirler, alınacak önlemler ve yapılacak işlemlerin yazılı tanımıdır.

İşlem Yardımcıları

Kimyasal veya biyolojik reaksiyona kendileri dahil olmayan ve ilaç aktif maddesi ve ara mamul üretiminde yardımcı olarak kullanılan solvent harici materyallerdir. (Örnek: filtre yardımcısı, aktive edilmiş karbon, vs..).

İşlem Kontrolü

İn-proses kontrolüne bakınız.

Üretim

İlaç aktif maddesi materyallerinin alınımdan işleme ve ambalajlamaya kadar ilaç aktif maddelerinin hazırlanmasında sırasında yapılan her türlü işlemdir.

Kalifikasyon

Ekipman veya yardımcı sistemlerin tam beklenen sonuçlara götüreceğinin ve doğru bir biçimde kurulup çalıştığının kanıtlanması ve dokümanlaştırılması. Kalifikasyon validasyonun bir parçası olmasına rağmen tek başına kalifikasyon basamakları işlem validasyonunu oluşturamaz.

Kalite Güvence (KG)

Tüm ilaç aktif maddelerinin istenen kullanıma uygun kalitede ve kalite sistemlerinin uygulanıyor olduğunu güvence altına almak amacıyla yapılan organize düzenlemelerin toplamıdır.

Kalite Kontrol (KK)

Şartlara uygunluğun kontrol veya test edilmesidir.

Kalite Birim(ler)i

Kalite Güvencesi ve Kalite Kontrol sorumluluklarını yerine getiren, üretimden bağımsız örgütsel birimdir. Bunlar, organizasyonun boyutu ve yapısına bağlı olarak ayrı (KK) ve (KG) birimleri halinde veya tek bir kişi veya grup olarak bulunabilir.

Karantina

Haklarında onaylanma veya reddedilme kararının beklendiği, fiziksel olarak veya başka şekillerde izole edilmiş materyallerin konumudur.

Ham Madde

İlaç aktif maddesi veya ara mamul üretiminde kullanılacak başlangıç materyallerini, reaktifleri ve solventleri belirten genel bir ifadedir.

Referans Standardı, Birincil

Geniş çaplı analitik testler sonucunda yüksek saflığa sahip, özgün bir materyal olduğu anlaşılmış bir malzemedir. Bu standart (1) Resmi olarak tanınmış bir kaynaktan alıntı olabilir veya (2)bağımsız sentezler tarafından hazırlanmış olabilir veya (3) yüksek saflığa sahip eldeki üretim materyalinden elde edilmiş olabilir veya (4) eldeki üretim materyalinin daha fazla saflaştırılması ile hazırlanmış olabilir.

Referans Standardı, İkincil

Rutin laboratuvar analizleri için referans standardı olarak kullanılan, birincil referans standardıyla karşılaştırıldığında oluşturulmuş kalite ve saflık derecesinde olduğu görünen malzemedir.

Yeniden İşleme

Standartlara veya spesifikasyonlara uymayanlar dahil olmak üzere bir ilaç aktif maddesi veya ara mamulü yeniden işleme sokmak ve oluşturulmuş üretim işleminin bir parçası olan bir kristalizasyon adımını veya bir başka uygun kimyasal veya fiziksel manipülasyon adımını (Örnek: distilasyon, ffiltreleme, kromatografi, öğütme) tekrarlamaktır. Bir in-proses kontrol testi sonrasında adımın tamamlanmadığı görüldüğünde işlem adımına devam edilmesi normal işlemin bir parçası olarak kabul edilir ve yeniden işleme sayılmaz.

Yeniden Test Tarihi

Bir materyalin kullanıma uygun olduğu garantilemek için onun yeniden incelenmesi gereken tarihtir.

Yeniden Çalışma

Standart veya spesifikasyona uymayan bir ilaç aktif maddesinin veya ara mamulün kabul edilebilir kaliteye sahip olması için oluşturulmuş üretim işlemlerinden farklı bir veya daha fazla işlem adımına maruz bırakılmasıdır. (Örnek: farklı bir solventle yeniden kristalize etmek).

İmza (İmzalanmış)

İmzalanmış için verilen tanıma bakın.

İmzalanmış (İmza)

Belirli bir görevi veya incelemeyi yapmış kişinin kayıdır. Bu kayıt adın baş harfleri, elle atılmış tam imza, kişisel mühür veya özgün veya güvenli elektronik imza olabilir.

Solvent

Bir ara mamulün veya ilaç aktif maddesinin üretiminde solüsyonların veya süspansiyonların hazırlanmasında bir araç olarak kullanılan organik veya inorganik sıvıdır.

Spesifikasyon

Söz konusu test için tanımlanan sayısal limitler, aralıklar veya başka kriterlerden oluşan uygun kabul kriterleri ve analitik prosedürlere referans veren bir test listesidir. İstenen kullanımı için uygun kabul edilebilmesi maksadıyla materyalin uyumlu olması gereken bir dizi kriteri oluşturur. "Şartlara uygunluk" materyalin listedeki analitik prosedürlere göre test edildiğinde listedeki kabul kriterlerine uyacağını gösterir.

Validasyon

Belirli bir işlemin, metodun veya sistemin sürekli olarak önceden belirlenmiş kabul kriterlerine uyan bir sonuç üreteceği konusunda yüksek derecede güvence veren dokümanlaştırılmış bir programdır.

Validasyon Protokolü

Validasyonun nasıl yürütüleceğini gösteren ve kabul kriterlerini tanımlayan yazılı bir plandır. Örneğin bir üretim işlemi ile ilgili protokol işlem ekipmanlarını, kritik işlem parametrelerini/ operasyon aralıklarını, ürün özelliklerini, numunelemeyi, toplanacak test verilerini, validasyon çalışmalarının sayısını ve kabul edilebilir test sonuçlarını gösterir.

Verim, Beklenen

Önceki laboratuvar, deneme bazı veya üretim verilerine dayanan herhangi bir uygun üretim safhasında beklenen teorik ürünlerin oranı veya materyalin miktarı.

Verim,Teorik

Hakiki üretim sırasında herhangi bir hata veya kayıp olmaksızın, kullanılacak materyal miktarına dayanan, herhangi bir uygun üretim safhasında üretilecek olan miktardır.

3.KISIM

ÜRETİM YERİ ANA DOSYASI HAZIRLANMASINA İLİŞKİN KILAVUZ

1. GİRİŞ

- 1.1. İlaç üreticisi tarafından hazırlanan üretim yeri ana dosyası; üretim yerindeki kalite yönetim politikalarına ve faaliyetlerine, ismi geçen üretim yerinde gerçekleştirilen ilaç üretim işlemine ve/veya ilaç üretim faaliyetlerinin kalite kontrolüne ve varsa bitişik ya da civardaki binalarda gerçekleştirilen ilgili faaliyetlere ilişkin spesifik bilgileri içermelidir. İlaç operasyonunun yalnız bir bölümünün (ör. analiz, ambalajlama gibi) üretim yerinde gerçekleştiriliyor olduğu durumlarda üretim yeri ana dosyasında sadece bu operasyonlar tanımlanmalıdır.
- 1.2. Bakanlığa sunulan üretim yeri ana dosyasında üreticinin İÜ ile ilgili faaliyetlerine ilişkin genel gözetim sürecinde ve İÜ denetlemelerinin verimli bir biçimde planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde faydalı olabilecek net bilgiler yer almalıdır.
- 1.3. Üretim yeri ana dosyasında yeterli bilgi bulunmalı, ancak mümkünse ekleriyle birlikte 25 ila 30 sayfayı aşmamalıdır. Anlatımların yerine basit planlar, genel çizimler ve yerleşim şemaları tercih edilmelidir. Üretim yeri ana dosyası, ekleriyle birlikte A4 boyutunda kağıda çıktı alındığında okunabilir olmalıdır.
- 1.4. Üretim yeri ana dosyası üreticinin kalite yönetim sistemine ait dokümanlardan biri olduğundan bu duruma uygun olarak güncel tutulmalıdır. Üretim yeri ana dosyasına basım (versiyon) numarası verilmeli, geçerlilik kazandığı ve tekrar gözden geçirilmesi gereken tarihler belirtilmelidir. Güncel kalmasını sağlamak için düzenli olarak gözden geçirilmeli ve mevcut yürütülmekte olan faaliyetleri temsil eder özellikte olmalıdır. Eklerin her birine ayrı yürürlük tarihleri verilerek bağımsız bir biçimde güncellenmeleri sağlanabilir.

2. AMAÇ

Üretim yeri ana dosyası hakkındaki bu kılavuzda, Bakanlıkça gerçekleştirilen İÜ denetlemelerinin planlama ve yürütme süreçlerinde kolaylık sağlayan üretim yeri ana dosyasının hazırlanmasında tıbbi ürün üreticilerine yol göstermek amaçlanmıştır.

3. KAPSAM

Bu kılavuz, üretim yeri ana dosyasının hazırlanışını ve içeriğini kapsamaktadır. Beşeri tıbbi ürün üreticilerinden üretim yeri ana dosyası hazırlamalarının istenip istenmediği hususu Bakanlığın uhdesindedir.

Bu kılavuz; her türlü beşeri tıbbi ürünün üretim, ambalajlama ve etiketleme, test etme, yeniden etiketleme ve yeniden ambalajlama gibi tüm üretim operasyonlarını kapsamaktadır. Kan ve doku üretim tesisleri ile ilaç aktif maddesi üreticileri tarafından üretim yeri ana dosyası veya muadil dosyalar hazırlanırken de bu kılavuzun ana hatlarından yararlanılabilir.

4. ÜRETİM YERİ ANA DOSYASININ İÇERİĞİ

Kullanılması gereken format hakkında bilgi için Eke bakınız.

EK: ÜRETİM YERİ ANA DOSYASININ İÇERİĞİ

1. ÜRETİCİ HAKKINDA GENEL BİLGİ

1.1. Üreticinin irtibat bilgileri

- Üreticinin unvanı ve resmi adresi
- Üretim yerinin, binaların ve üretim yerinde bulunan üretim birimlerinin isimleri ve açık adresleri
- Üreticinin irtibat bilgileri ve ürün kusuru ya da ürün geri çağırma gibi durumlarda sorumlu kişiye 24 saat erişilebilecek telefon numarası

Üretim yerini tanımlayıcı bilgiler (ör. GPS veya diğer coğrafi konumlandırma sistemine göre konum bilgileri)

1.2. Üretim yerinde gerçekleştirilen izinli ilaç üretim faaliyetleri

- Bakanlıkça düzenlenen geçerli üretim yeri izin belgesi sureti Ek 1’de sunulmalıdır. Henüz üretim yeri izin belgesi yoksa, belirtilmelidir.
- Bakanlıkça izin verilen üretim, ithalat, ihracat, dağıtım faaliyetlerinin ve diğer faaliyetlerin ve üretim yeri izin belgesi kapsamında değilse yabancı makamların izin verdiği dozaj şekillerinin/faaliyetlerin kısa tanımı.
- Halihazırda üretim yerinde üretilmekte olan, Ek 1’de yer almayan ürün türleri (Ek 2’deki liste).
- Bakanlıkça gerçekleştirilen denetimlere dair denetim tarihi, denetim sonucuna dair kısa bilgiyi içerir liste. Ülkemiz haricindeki ülkelerden denetimin olması halinde, denetlemeyi gerçekleştiren yetkili makamın adını, ülkesini ve denetleme tarihini de içeren, son 5 yıl içerisinde üretim yerinde gerçekleştirilen GMP denetlemelerinin listesi. Güncel GMP sertifikasının bir sureti (Ek 3) sunulmalıdır(varsa).

1.3. Üretim yerinde gerçekleştirilen diğer üretim faaliyetleri

- Üretim yerinde gerçekleştirilen varsa ilaç dışı faaliyetler.

2. ÜRETİCİNİN KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

2.1. Üreticinin kalite yönetim sistemi

- Firma tarafından uygulanan kalite yönetim sisteminin kısa tanımı ve kullanılan standarda atıf.
- Üst yönetimin sorumlulukları da dahil olmak üzere, kalite sisteminin muhafaza edilmesiyle ilgili sorumluluklar.
- Üretim yerinin akredite olduğu veya sertifikasyonunun bulunduğu faaliyetler hakkında bilgi ve söz konusu akreditasyonların tarihleri, içeriği ve akreditasyon kuruluşunun adı.

2.2. Bitmiş ürünleri serbest bırakma prosedürü

- Seri sertifikasyon ve serbest bırakma prosedürlerinden sorumlu olan yetkili kişilerde / mesul müdürlerde aranan vasıfların detaylı tanımı (eğitim ve iş deneyimi)

- Seri sertifikasyon ve serbest bırakma prosedürünün genel tanımı
- Yetkili kişinin / mesul müdürün bitmiş ürün karantina ve serbest bırakma ile ürün ruhsat şartlarına uygunluk değerlendirmesi süreçlerindeki rolü
- Birden fazla yetkili kişinin / mesul müdürün bulunduğu durumlarda yetkili kişiler / mesul müdürler arasındaki düzenlemeler.
- Kontrol stratejisi kapsamında İşlem Analiz Teknolojisi (PAT) ve/veya Gerçek Zamanlı Serbest Bırakma veya Parametrik Serbest Bırakma uygulanıyor olup olmadığı.

2.3. Tedarikçilerin ve sözleşme yapan kişi/kuruluşların yönetilmesi

- Tedarik zincirinin ve firma dışı denetleme programı yapısının/bilgisinin kısa özeti
- Sözleşme yapan kişi/ kuruluşları, ilaç aktif maddesi üreticilerini ve diğer kritik materyallerin tedarikçilerini nitelendirirken kullanılan sistemin kısa tanımı
- Hayvanlardan spongiform ensefalopati bulaşmasını önlemek üzere alınacak özel tedbirler hakkında, üretimin her aşamasında, kullanılan malzemelerin, hayvan spongiform ensefalopati maddelerinin (BSE/TSE) tıbbi ürünler yoluyla bulaşması riskinin en aza indirmesi hakkındaki mevzuata uygunluğu göstermek zorundadır. Söz konusu mevzuata uygunluk, Avrupa Farmakopesi'nin ilgili monografına uygunluk sertifikasıyla ya da buna uygunluğu kanıtlayan bilimsel verilerin Bakanlığa teslim edilmesiyle mümkündür.
- Ürünün, bulk ürünün (ör. ambalajsız tabletler gibi), etkin maddenin veya yardımcı maddelerin sahte veya tahrif edilmiş olduğundan şüphe edildiğinde veya bu durum tespit edildiğinde uygulanan tedbirler
- Üretim ve analiz süreçlerinde dışarıdan bilimsel, analitik veya diğer teknik destek alımı
- Sözleşmeli üretici ve laboratuvarların adres ve irtibat bilgilerini içeren liste ve dışarıya yaptırılan üretim ve kalite kontrol faaliyetlerini (ör. aseptik işlemlerde birincil ambalaj malzemesinin sterilizasyonu, başlangıç maddelerinin test edilmesi v.s.) gösteren tedarik zinciri akış şemaları Ek 4'te sunulmalıdır
- İlaç ruhsat şartlarına uyulmasına ilişkin olarak işveren ve sözleşmeyi yapan kuruluş arasındaki sorumluluk paylaşımının kısa özeti (2.2'de belirtilmediyse)

2.4. Kalite Risk Yönetimi

- Üretici tarafından kullanılan kalite risk yönetimi yöntemlerinin kısa tanımı
- Kalite Risk Yönetimi, firma çapında ve yerel düzeyde gerçekleştirilen faaliyetlerin kısa tanımını da içerecek şekilde, kapsamı ve odak noktası. Tedarik sürekliliğini değerlendirmek amacıyla kalite risk yönetimi sistemi uygulanıyorsa bu durum belirtilmelidir.

2.5. Ürün Kalite Gözden Geçirmeleri

- Kullanılan yöntemlerin kısa tanımı

3. PERSONEL

- Üst yönetim ve Mesul Müdür de dahil olmak üzere kalite yönetimi, üretim ve kalite kontrol pozisyonlarını/unvanlarını gösteren organizasyon şeması Ek 5’te verilmelidir
- Kalite yönetimi, üretim, kalite kontrol, saklama ve dağıtım süreçlerinin her birinde görev alan personel sayıları.

4. TESİS VE EKİPMAN

4.1. Tesisler

- Fabrikanın kısa tanımı; üretim yerinin büyüklüğü ve binaların listesi. Üretim yerindeki farklı binalarda farklı pazarlar için (ör. yerel, ABD, AB v.s.) üretim yapılıyorsa binalar, hedef pazarlarla eşleştirme yapılarak, belirtilmelidir (eğer 1.1 başlığı altında tanımlanmadıysa).
- Üretim alanlarının ölçekli basit planı veya tarifi (mimari veya teknik çizimlere gerek yoktur)
- Odaların sınıflarını, bitişik alanlar arasındaki basınç farklarını ve odalarda gerçekleştirilen üretim faaliyetlerini de (ör. birleştirme, dolum, saklama, ambalajlama gibi) kapsayan, üretim alanlarının (Ek 6’da) yerleşim planı ve akış şemaları
- Varsa toksisitesi, tehlikesi ve duyarlılaştırıcılığı yüksek materyallerin saklandığı ve işlem gördüğü özel alanları da gösteren, depo ve saklama alanlarının yerleşim planları
- Uygulanan ancak yerleşim planlarında belirtilmeyen özel saklama koşullarının kısa tanımı.

4.1.1. Isıtma, havalandırma ve klima (HVAC) sistemlerinin kısa tanımı

- Hava ıkmalını, sıcaklığı, nemi, basınç farklarını ve hava değiştirme hızlarını tanımlama ilkeleri ve hava tekrar sirkülasyon politikası (%).

4.1.2. Su sistemlerinin kısa tanımı

- Üretilen suyun kalite referansları
- Sistemlerin şematik çizimleri Ek 7’de verilmelidir

4.1.3. Buhar, basınçlı hava, azot gibi ilgili diğer teknik destek birimlerinin kısa tanımı

4.2. Ekipman

4.2.1. Kritik ekipmanların tanımlandığı, ana üretim ve kontrol laboratuvarı ekipmanlarının listesi Ek 8’de sunulmalıdır.

4.2.2. Temizlik ve sanitasyon

- Ürünle temas eden yüzeylerin temizlik ve sanitasyon yöntemlerinin kısa tanımı (ör. elle temizleme, otomatik yerinde temizlik gibi)

4.2.3. İİU bakımından kritik bilgisayarlı sistemler

- İİU bakımından kritik önem taşıyan bilgisayarlı sistemlerin tanımı (ekipmana özgü Programlanabilir Lojik Kontrolörler (PLC'ler)'i kapsamaz).

5. DOKÜMANTASYON

- Dokümantasyon sisteminin tarifi (örneğin; elektronik, elle, vb.)
- Belgeler ve kayıtlar tesis dışında saklanıyor veya arşivleniyorsa (uygulanabilir olduğunda farmakovijilans verilerini de kapsar): Belge/kayıt türleri, saklama tesisinin adı ve adresi; firma dışı arşivden belge çıkartmak için gereken tahmini süre

6. ÜRETİM

6.1. Ürün tipleri

(Ek 1 veya 2'ye atıfta bulunulabilir):

- Aşağıdakiler de dahil olmak üzere, üretilen ürün türleri:
 - Üretim yerinde üretimi gerçekleştirilen hem beşeri hem de veteriner tıbbi ürünlerin dozaj şekillerinin listesi
 - Klinik çalışmalar için üretim yerinde üretimi gerçekleştirilen araştırma tıbbi ürünlerinin dozaj şekillerinin listesi, ticari üretimdekinden farklı iseler, üretim alanları ve personel hakkında bilgi
- İşlem gören toksik veya tehlikeli maddeler (ör. farmakolojik aktivitesi yüksek ve/veya duyarlılaştırıcı özelliğe sahip maddeler gibi)
- Uygulanabilir olduğunda, özel tahsis edilen bir tesiste veya kampanya esasına göre üretilen ürün tipleri
- Uygulanabilir olduğunda İşlem Analiz Teknolojisi (PAT) uygulamaları: ilgili teknolojiye ve bağlantılı bilgisayarlı sistemlere ilişkin genel beyan

6.2. İşlem validasyonu

- Genel işlem validasyon politikasının kısa tanımı
- Tekrar işleme ve tekrar çalışma politikası

6.3. Materyal ve depo yönetimi

- Başlangıç maddeleriyle, ambalaj malzemeleriyle, bulk ve bitmiş ürünlerle yapılacak işlemlere dair düzenlemeler ve numune alma, karantina, serbest bırakma ve saklama süreçleri
- Reddedilen materyal ve ürünlere yapılacak işlemlere ilişkin düzenlemeler

7. KALİTE KONTROL

- Fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik ve biyolojik testler açısından üretim yerinde gerçekleştirilen kalite kontrol faaliyetlerinin tanımı.

8. DAĞITIM, ŞİKAYETLER, ÜRÜN KUSURLARI VE ÜRÜN GERİ ÇEKME

8.1. Dağıtım (üreticinin sorumluluğunda olan kısmı)

- Ürünlerin üretim yerinden sevk edildiği alıcı firmaların türleri (depocu ruhsatı sahibi, üretim yeri izin belgesi sahibi v.s.) ve konumları (ülkede, AB/AEA, ABD v.s.).
- Her bir müşterinin / alıcının üreticiden beşeri tıbbi ürün almaya Bakanlıkça izni olduğunu gösteren destekleyici dokümanlar ya da sistemin tanımı
- Nakliye sırasında gereken ortam şartlarını sağlamak için kullanılan sistemin (ör. sıcaklık izleme / sıcaklık kontrolü gibi) kısa tanımı
- Ürünlerin izlenebilirliğini korumak için kullanılan dağıtım düzenlemeleri ve yöntemler
- Üreticinin ürünlerinin yasadışı tedarik zincirine düşmesini engellemek için alınan önlemler.

8.2. Şikayetler, ürün kusurları ve ürün geri çekme

- Şikayetleri, ürün kusurlarını ve ürün geri çekme sürecini yönetmek için kullanılan sistemin kısa tanımı.

9. KENDİ KENDİNİ DENETLEME

- Planlı denetlemeler, pratik düzenlemeler ve takip faaliyetlerinin kapsadığı alanları seçerken kullanılan kriterlere odaklanarak, kendi kendini denetim sisteminin kısa tanımı.

Ek 1 Geçerli üretim yeri izin belgesi sureti

Ek 2 Kullanılan etkin maddelerin; uluslararası ve mülkiyete konu olmayan isimlerini (INN) veya yaygın isimlerini (varsa) de içeren, üretilen dozaj şekilleri listesi

Ek 3 Geçerli GMP sertifikası sureti (varsa)

Ek 4 Adres ve irtibat bilgileriyle birlikte sözleşmeli üreticilerin listesi; dışarıya yaptırılan faaliyetlere ilişkin tedarik zincirin akış şemaları

Ek 5 Organizasyon şemaları

Ek 6 Malzeme ve personel akışlarını da içeren üretim yeri yerleşim planları ve her ürün türü (dozaj şekli) için üretim işlemlerini gösteren genel akış şemaları

Ek 7 Su sistemlerinin şematik çizimleri

Ek 8 Ana üretim ve laboratuvar ekipmanlarının listesi

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN TEMEL GEREKLİLİKLER HAKKINDA EKLER

EK-1

STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ

Prensip

Steril ürünlerin üretiminde, mikrobiyolojik kontaminasyon ve partikül ve pirojen kontaminasyonu risklerini en aza indirebilmeyi amaçlayan özel gereklilikler mevcuttur. Bu gerekliliklerin çoğu, konuyla ilgili personelin yeteneklerine, eğitimine ve davranışlarına bağlıdır. Kalite Güvencesi özellikle büyük bir önem taşır ve bu üretim şekli dikkatle oluşturulmuş ve valide edilmiş hazırlama yöntemlerine ve prosedürlere göre yürütülmek zorundadır. Yalnızca sterilite veya diğer kalite konularının güvencesi, hiçbir terminal proses veya bitmiş ürün testine dahil edilmemelidir.

Not:

Bu kılavuz hava, yüzey, vb.nin mikrobiyolojik ve partikül temizliğinin belirlenmesinde kullanılan yöntemleri ayrıntılı şekilde açıklamaz. EN/ISO Standartları gibi diğer belgelere de başvurulmalıdır.

Genel Hususlar

1. Steril ürünlerin üretimi, personel ve/veya ekipman ve materyallerin hava kilitleri içinden geçerek girebildiği temiz alanlarda yürütülmelidir. Temiz alanlar, uygun temizlik standardında muhafaza edilmeli ve uygun etkinlikle filtrelerden geçirilmiş hava ile beslenmelidir.

2. Bileşenlerin hazırlanmasına ilişkin çeşitli işlemler, ürün hazırlanması ve dolumu, temiz alan içerisinde yer alan birbirinden ayrılmış alanlarda yürütülmelidir. Üretim işlemleri iki kategoriye ayrılır: ilki ürünün son olarak sterilize edildiği işlemler, ikincisi bazı ya da tüm aşamalarda aseptik olarak gerçekleştirilen işlemlerdir.

3. Steril ürünlerin üretimi için kullanılan temiz alanlar, gerekli çevre özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Her üretim işlemi, kullanılan ürün veya materyallerin partikül kontaminasyonu veya mikrobiyal kontaminasyon riskini en aza indirmek için, işlemsel durumda uygun bir çevre temizlik düzeyi gerektirir.

“Çalışır durum” koşullarını karşılamak için bu alanlar, “dinlenme” durumunda belirtilen belirli hava temizliği düzeylerine ulaşacak şekilde tasarlanmalıdır. “Dinlenme” durumu, tesisin kurulduğu, tüm üretim ekipmanları ile birlikte çalıştırıldığı ancak üretim personelinin mevcut olmadığı durumdur. “Çalışır durum”, tesisin, belirli sayıda çalışan personel ile, tanımlanan çalışma modunda işlevini yerine getirdiği durumdur.

Her bir temiz oda veya temiz oda süiti için “çalışır durum” ve “dinlenme” durumları tanımlanmalıdır.

Steril tıbbi ürün üretimi için 4 sınıf oluşturulabilir.

Sınıf A (A Class): Yüksek riskli operasyonların yerel bölgesi, örneğin aseptik bağlantılar yapan dolun bölgesi, tıpa kaseleri, açık ampuller ve flakonlar. Normalde, bu tür koşullar laminar hava akımı çalışma istasyonu ile sağlanır. Laminar hava akımı sistemleri, açık temiz oda uygulamalarında, çalışma konumunda 0.36 – 0.54 m/s (kılavuz değeri) aralığında homojen bir hava hızı sağlamalıdır. Laminaritenin korunduğu gösterilmeli ve valide edilmelidir.

Kapalı izolatörlerde ve eldivenli kabinlerde tek yönlü hava akımı ve daha düşük hızlar kullanılabilir.

Sınıf B (B Class): Aseptik hazırlama ve dolun için, Sınıf A bölgesine yönelik arka plan ortamıdır.

Sınıf C ve D (C ve D Class): Steril ürünlerin üretiminde daha az kritik aşamaları gerçekleştirmeye yönelik temiz alanlar.

Temiz oda ve temiz hava cihazına yönelik sınıflandırma

4. Temiz odalar ve temiz hava cihazları EN ISO 14644-1 uyarınca sınıflandırılmalıdır. Sınıflandırma, açık bir biçimde operasyonel proses ortamının izlenmesinden ayrılmalıdır. Her bir sınıf için kabul edilen maksimum hava kaynaklı partikül konsantrasyonu aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Sınıf	Tabloda gösterilen boyuta eş veya daha fazla izin verilen maksimum partikül/m ³ sayısı			
	Dinlenme		Çalışır durum	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Tanımlı değil	Tanımlı değil

5. Sınıflandırma amacı ile sınıf A bölgelerinde her bir numune lokasyonu için en az 1 m³ hacim oranında numune alınmalıdır. Sınıf A için hava kaynaklı partikül sınıflandırması ≥ 5.0 µm boyutundaki partiküllere yönelik sınır ile belirlenen ISO 4.8'dir. Sınıf B'ye (dinlenme) yönelik hava kaynaklı partikül sınıflandırması planlanan her iki partikül boyutu için de ISO 5'tir. Sınıf C için (dinlenme ve çalışır durum) hava kaynaklı partikül sınıflandırması sırasıyla ISO 7 ve ISO 8'dir. Sınıf D'ye (dinlenme) yönelik hava kaynaklı partikül sınıflandırması ISO 8'dir. Sınıflandırma amacı ile, EN/ISO 14644-1 metodolojisi, planlanan en büyük partikül boyut sınırı ve elde edilen verileri değerlendirme yöntemine dayanarak minimum numune lokasyon sayısını ve numune boyutunu tanımlamaktadır.

6. Uzun borulu uzaktan numune alma sistemlerinde ≥ 5.0 µm boyutundaki partiküllerin çökme oranı daha yüksek olduğundan sınıflandırma için kısa borulu taşınabilir partikül

sayaçları kullanılmalıdır. Tek yönlü hava akış sistemlerinde izokinetik numune başlıkları kullanılmalıdır.

7. En kötü durum senaryosu gerektiğinden “çalışır durumda” sınıflandırması normal işlemler, temsili işlemler ya da ortam dolumu sırasında gösterilebilir. Tayin edilen temizlik sınıflandırmalarına uygunluğun devam ettiğini göstermek için kullanılan testler EN ISO 14644-2’de yer almaktadır.

Temiz oda ve temiz hava cihazlarının izlenmesi

8. Normal operasyon aşamasında temiz odalar ve temiz hava cihazları rutin olarak izlenmelidir ve izleme noktaları formal risk analizi çalışmasına ve odaların ve/veya temiz hava cihazlarının sınıflandırılması sırasında elde edilen sonuçlar ışığında belirlenmelidir.

9. Sınıf A bölgeleri için partikül sayacına hasar verecek ya da bir tehlike oluşturacak (örn. canlı organizmalar ve radyolojik tehlikeler) proseste kontaminantlarla doğrulanmış durumlar hariç, ekipman montajı dahil olmak üzere kritik proses süresinin tamamında partikül izleme gerçekleştirilmelidir. Bu gibi durumlarda, izleme rutin ekipman ayarlama işlemleri sırasında, riske maruziyet öncesinde gerçekleştirilmelidir. İşlem simulasyonu sırasında da izleme yapılmalıdır. Sınıf A bölgesi, tüm müdahaleler, geçici durumlar ve sistemde meydana gelen her türlü bozulmanın hemen fark edilmesini sağlayacak sıklıkta ve uygun numune boyutu ile izlenmelidir; uyarı sınırlarının aşılması halinde alarmlar harekete geçirilmelidir. Dolum işlemi gerçekleştirilirken dolum noktasında, ürünün kendisinden kaynaklanan partikül ve damlacıklar nedeniyle ≥ 5.0 μm boyutundaki partiküllerin düşük düzeylerinin her zaman gösterilmesinin mümkün olmadığı kabul edilmektedir.

10. Numune alma sıklığı azaltılabilir de Sınıf B bölgeleri için benzer bir sistem kullanılması önerilmektedir. Partikül izleme sisteminin önemi, bitişik Sınıf A ve B bölgeleri arasındaki ayrımın etkinliğiyle belirlenir. Sınıf B bölgesi, kontaminasyon düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin ve sistemdeki herhangi bir bozukluğun hemen fark edilmesini sağlayacak sıklıkta ve uygun numune boyutu ile izlenmelidir; uyarı sınırlarının aşılması halinde alarmlar harekete geçirilmelidir.

11. Hava kaynaklı partikül izleme sistemleri, bağımsız partikül sayaçlarından; tek bir partikül sayacına düzeneklerle bağlanmış sıralı erişimli numune alma noktaları ağından ya da bu ikisinin kombinasyonundan meydana gelebilir. Seçilen sistem planlanan partikül boyutuna uygun olmalıdır. Uzaktan numune alma sistemlerinin kullanıldığı durumlarda, borudaki partikül kayıpları bağlamında borunun uzunluğu ve borudaki kıvrımların çapları göz önünde bulundurulmalıdır. İzleme sistemi seçilirken üretim işleminde kullanılan materyallerden kaynaklanan her türlü risk dikkate alınmalıdır (örn. canlı organizmalar ya da radyofarmasötikler).

12. Otomatik sistemler kullanılarak izleme amacı ile alınan numune boyutları, kullanılan sistemin numune alma hızının bir fonksiyonu olacaktır. Bu, temiz oda ve temiz hava cihazlarının formal sınıflandırmasında kullanılan hacim ile aynı olacak numune hacmi için gerekli değildir.

13. Sınıf A ve B bölgelerinde, ≥ 5.0 μm partikül konsantrasyonu sayımının izlenmesi, başarısızlığın erken tespitine yönelik önemli bir teşhis aracı olduğundan özel bir önem taşımaktadır. Rastgele gösterilen ≥ 5.0 μm partikül sayımları, elektronik gürültü, dağınık ışık, çakışma vb. nedenlerden dolayı yanlış sayımlar olabilir. Ancak düşük düzeyler için

gerçekleştirilen ardışık veya düzenli sayım, olası kontaminasyon durumunun bir göstergesidir ve bu durum incelenmelidir. Bu tür durumlar HVAC sistemindeki aksaklığı, dolum ekipmanındaki arızayı erkenden gösterebilir ya da makine ayarlama veya rutin işlem sırasında yetersiz uygulamaların belirleyicisi olabilir.

14. Tabloda “dinlenme” durumu için verilen partikül sınırları, işlemlerin tamamlanmasından sonra personelsiz durumda 15-20 dakikalık (kılavuz değeri) kısa bir “temizleme” döneminden sonra elde edilmelidir.

15. Çalışır durumdaki Sınıf C ve D alanları, kalite risk yönetimi ilkelerine göre izlenmelidir. Gereklilikler ve uyarı/aksiyon sınırları, yürütülen işlemlerin yapısına bağlı olacaktır fakat önerilen “temizleme periyoduna” erişilmelidir.

16. Sıcaklık ve bağıl nem gibi diğer özellikler, ürüne ve gerçekleştirilen işlemlerine niteliğine bağlıdır. Bu parametreler, tanımlanan temizlik standardına müdahale etmemelidir.

17. Muhtelif sınıflarda gerçekleştirilecek işlem örnekleri, aşağıdaki tabloda verilmiştir (ayrıca bkz. madde 28 – 35):

Sınıf	Son kabında sterilize edilen ürünlere yönelik işlem örnekleri; (bkz. madde 28-30)
A	Olağandışı derecede risk altında olduğunda ürünlerin dolumu
C	Olağandışı derecede risk altında olduğunda çözeltilerin hazırlanması. Ürünlerin dolumu
D	Çözeltilerin ve bileşenlerin takip eden doluma hazırlanması

Sınıf	Aseptik preparatlara yönelik işlem örnekleri. (bkz. madde 31-35)
A	Aseptik preparat ve dolum.
C	Filtre edilecek çözeltilerin hazırlanması.
D	Yıkandıktan sonra bileşenlerin kullanılması.

18. Aseptik işlemlerin gerçekleştirildiği durumlarda, açık hava petripleri, volumetrik hava ve yüzey numunesi alma (örneğin, swab ve petri) gibi yöntemlerin kullanılmasıyla izleme sıklıkla gerçekleştirilmelidir. İşlemden kullanılan numune alma yöntemleri, bölge korumasına müdahale etmemelidir. Bitmiş ürünün serbest bırakılmasına yönelik seri dokümantasyonu incelenirken izlemeden elde edilen sonuçlar dikkate alınmalıdır. Kritik işlemlerden sonra yüzeyler ve personel izlenmelidir. Üretim işlemlerinin dışında, ilave mikrobiyolojik izleme de gereklidir, örn. sistemlerin validasyonundan, temizlik ve sanitizasyondan sonra.

19. İşlem sırasında temiz alanların mikrobiyolojik izlenmesi için önerilen sınırlar:

Sınıf	Mikrobiyal kontaminasyon için önerilen sınırlar (a)			
	Hava numunesi cfu/m ³	Petri açma (çap 90 mm) cfu/4 saat (b)	Swabla hazırlanmış petri (çap 55 mm) cfu/plaka	Eldiven baskısı 5 parmak cfu/eldiven
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-

D	200	100	50	-
---	-----	-----	----	---

Notlar:

- (a) Bunlar, ortalama değerlerdir.
- (b) Her bir açık hava petrisi en fazla 4 saat maruz bırakılabilir.

20. Partikül ve mikrobiyolojik izleme sonuçları için uygun uyarı ve aksiyon sınırları belirlenmelidir. Bu sınırlar aşıldığı takdirde, çalışma prosedürlerinde düzeltici faaliyetler tanımlanmalıdır.

İzolatör Teknolojisi

21. Proses alanlarında insan müdahalelerini en aza indirmek için izolatör teknolojisinin kullanılması, aseptik olarak üretilen ürünlerin ortam nedeniyle mikrobiyolojik kontaminasyona maruz kalma riskinde anlamlı bir azalmaya neden olabilir. Pek çok olası izolatör ve transfer cihazı tasarımı mevcuttur. İzolatör ve arka plan ortamı, ilgili bölgeler için gerekli hava kalitesi temin edilecek şekilde tasarlanmalıdır. İzolatörler, delinme ve sızıntıya daha çok veya daha az eğilimli muhtelif materyallerden yapılır. Transfer cihazları, tek kapıdan çift kapılı tasarımlara ve sterilizasyon mekanizmalarını kullanan tam olarak kapalı sistemlere kadar çeşitlilik gösterebilir.

22. Materyallerin üniteye ve ünitenin dışına transferi, en büyük potansiyel kontaminasyon kaynaklarından biridir. Genel olarak, izolatörün içindeki alan, bu türden tüm cihazların çalışma bölgesinde laminar hava akımı olmasa da, yüksek risk manipülasyonları için lokal bölgedir.

23. Arka plan ortamı için gerekli hava sınıflandırması, izolatörün tasarımına ve uygulamasına bağlıdır. Sınıflandırmanın kontrol edilmesi ve aseptik proses için en az D sınıfı olması gereklidir.

24. İzolatörler yalnızca uygun validasyondan sonra kullanılmalıdır. Validasyonda izolatör teknolojisinin tüm kritik faktörleri, örneğin izolatörden içeri giren ve dışarı çıkan (arka plan) havanın kalitesi, izolatörün sanitizasyonu, transfer prosesi ve izolatör bütünlüğü göz önünde bulundurulmalıdır.

25. İzleme, rutin olarak gerçekleştirilmeli ve izolatör ve eldiven/kıf sisteminin sıklıkla gerçekleştirilen sızdırma testini içermelidir.

Üfleme/Dolum/Kapatma Teknolojisi

26. Üfleme/dolum/kapatma üniteleri, sürekli bir işlemde, kapların tek bir otomatik makine ile bir termoplastik granülden oluşturulduğu, doldurulduğu ve daha sonra kapatıldığı, amaca bağlı üretilen makinelerdir. Etkin bir A sınıfı hava duşu ile ayarlanan aseptik üretim için kullanılan üfleme/dolum/kapatma ekipmanı, A/B sınıfı kıyafetlerin kullanılması koşuluyla, en az C sınıfı ortama kurulabilir. Ortam, dinlenmede canlı ve cansız sınırlara ve çalışırken yalnızca canlı organizma sınırına uymalıdır. Son kabında sterilize edilen ürünlerin üretiminde kullanılan üfleme/dolum/kapatma ekipmanı, en az D sınıfı ortama kurulmalıdır.

27. Bu özel teknoloji nedeniyle, en azından aşağıdakilere özellikle dikkat edilmelidir:

- ekipman tasarımı ve kalifikasyon,
- yerinde temizlik ve yerinde sterilizasyonun validasyonu ve tekrarlanabilirliği,
- ekipmanın yer aldığı çevresel temiz oda ortamı,
- operatör eğitimi ve giyimi,
- dolumun başlamasından önce herhangi bir aseptik montajı da içermek üzere, ekipmanın kritik bölgesinde gerçekleştirilen müdahaleler.

Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler

28. Filtrasyon ve sterilizasyon için uygun bileşen ve birçok ürünün hazırlanması, düşük mikrobiyal ve partikül kontaminasyonu riski elde etmek amacıyla, en az D sınıfındaki ortamlarda yapılmalıdır. Ürün yüksek ya da olağandışı mikrobiyal kontaminasyon riskine maruz kaldığında (örneğin, ürün aktif olarak mikrobiyal büyümeyi desteklediğinde ya da sterilizasyon öncesinde uzun süre tutulması gerektiğinde ya da özellikle kapalı küvetlerde işlenmediğinde), hazırlık işlemi C sınıfındaki ortamda gerçekleştirilmelidir.

29. Son kabında sterilize edilen ürünlerin dolum işlemleri, en az C sınıfındaki ortamda gerçekleştirilmelidir.

30. Ürün olağandışı çevresel kontaminasyon riskine maruz kaldığında (örneğin dolum işlemi yavaş olduğunda ya da kaplar geniş ağızlı veya kapatma öncesinde birkaç saniye süreyle hava ile temas ettiğinde), dolum işlemi en az C sınıfı arka plana sahip bir A sınıfı bölgede gerçekleştirilmelidir. Merhemler, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar, son kaplarında sterilize edilmeden önce, C sınıfındaki ortamlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

Aseptik Hazırlama

31. Yıkama işleminden sonra bileşenler en azından D sınıfı bir ortamda kullanılmalıdır. Steril başlangıç maddeleri ve bileşenler, eğer proses sırasında daha sonra mikroorganizma tutucu filtre ile bir filtrasyon veya sterilizasyona tabi tutulmayacaklarsa, B sınıfı bir arka plana içerisine yerleştirilmiş olan A sınıfı bir bölge içerisinde işlem görmelidirler.

32. 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.

33. Aseptik olarak hazırlanan ürünlerin dolumu ve kullanımı, arka planı B sınıfı olan, A sınıfı bir ortamda yapılmalıdır.

34. Tıpalama işleminin tamamlanmasından önce, kısmen kapalı kapların aktarılması, soğuk kurutmada olduğu gibi, ya arka planı B sınıfı olan A sınıfı bir ortamda ya da B sınıfı bir ortamda kapalı aktarma bölmelerinde yapılmalıdır.

35. Steril merhemler, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar çevre ile temas ediyor ve ardından filtreden geçirilmiyorsa, arka planı B sınıfı olan, A sınıfındaki ortamlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

Personel

36. Temiz alanlarda, gereken en az sayıda personel bulunmalıdır; bu husus özellikle aseptik işlemler sırasında önemlidir. İncelemeler ve kontroller, mümkün olduğunca temiz alanlar dışında yürütülmelidir.

37. 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 şekilde üretimine 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 özellikle dikkat edilmelidir.

38. Yürütülmekte olan üretim işleminde kullanılanların dışında, hayvansal doku materyallerinin ve mikroorganizma kültürlerinin işlenmesinde çalışan elemanlar, kesin ve açıkça tanımlanmadıkça steril ürün alanlarına girmemelidirler.

39. Personel hijyeni ve temizliğinde yüksek standartlar temel şarttır. Steril preparatların üretiminde rol alan personele, kontaminant sayısında ve türünde anormal yayılmalara yol açabilecek her türlü durumu rapor etmeleri gerektiği hususunda talimat verilmelidir. Bu gibi durumlar için periyodik sağlık kontrolleri istenir. Beklenmeyen ölçüde mikrobiyolojik tehlike doğurabilecek personel hakkında alınacak önlemlere bu iş için atanmış yetkili bir kişi karar vermelidir.

40. Temiz alanlar dahilinde kol saati ve mücevher takılmamalı ve makyaj yapılmamalıdır.

41. Kıyafet değişimi ve yıkanma, temiz alan kıyafetlerine ilişkin kontaminasyonu veya temiz alanlara kontaminant taşınmasını en aza indirmek için tasarlanmış yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.

42. Kıyafetler ve kalitesi, prosese ve çalışma alanı sınıfına uygun olmalıdır. Kıyafetler, ürünü ontaminasyondan koruyacak şekilde giyilmelidir.

43. Her bir sınıf için öngörülen kıyafet tanımları aşağıda verilmektedir:

-D Sınıfı: Saçlar ve gerektiğinde sakal örtülmelidir. Genel bir koruyucu kıyafet ve uygun bir ayakkabı veya galoş giyilmelidir. Temiz alanın dışından gelebilecek herhangi bir kontaminasyonun engellenmesine yönelik uygun tedbirler alınmalıdır.

-C Sınıfı: Saçlar ve gerektiğinde sakal ve bıyık örtülmelidir. Yakası yüksek, bileklerden sıkılmış, tek parça veya iki parçalı tulum ve uygun ayakkabı veya galoş giyilmelidir. Kıyafetler hiçbir şekilde ortama lif veya partikül yaymamalıdır.

-A/B Sınıfı: Saçları ve uygun olduğunda bıyık ve sakalları tamamen örten bir başlık olmalıdır. Bu başlık elbisenin yaka kısmının içerisine sıkıştırılmalıdır. Damlacıkların saçılmasını önlemek amacıyla bir yüz maskesi takılmalıdır. Sterilize edilmiş pudralanmamış kauçuk veya plastik eldiven ve ayrıca sterilize edilmiş veya dezenfekte edilmiş ayakkabılar giyilmelidir. Pantolon paçaları ayakkabının içine, üstteki giysinin bilek kısımları ise eldiven içerisine sıkıştırılmış olmalıdır. Koruyucu kıyafet lif veya partikül bırakmamalı ve vücudun yaydığı partikülleri tutmalıdır.

44. Dışarıda giyilen kıyafetler, B ve C sınıfı odalara çıkan soyunma odalarına getirilmemelidir. A/B kalitesindeki alanlarda her çalışmada her bir çalışana temiz steril (sterilize edilmiş veya yeterince sanitize edilmiş) koruyucu kıyafetler verilmelidir. İşlemler sırasında eldivenler düzenli olarak dezenfekte edilmelidir. Maske ve eldivenler en azından her çalışma süresinde değiştirilmelidir.

45. Temiz alan kıyafetleri, daha sonra ortama yayılabilecek ilave kontaminantları üzerinde toplamayacak şekilde temizlenmeli ve kullanılmalıdır. Bu işlemler yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır. Bu tür kıyafetler için ayrı bir yıkama tesisi kullanılması tercih edilir. Uygun olmayan temizlik veya sterilizasyon işlemleri ile kıyafetlerin liflerinin zarar görmesine neden olacaktır, bu durum kıyafetlerin partikül yayma riskini artırabilir.

Tesisler

46. Temiz alanlarda, maruz bırakılan 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 çatlamamış olmalıdır.

47. Toz birikimini azaltmak ve temizliği kolaylaştırmak için temizlenemeyecek özellikte girintiler bulunmamalıdır. Ekipman, kaplar, raflar ve raf gibi düz çıkıntılar en az düzeyde olmalıdır. Kapılar temizlenemez girintilerin varlığını önleyecek şekilde tasarlanmalıdır; bu nedenle sürme kapılar tercih edilmez.

48. Asma tavanlar, üstlerinde kalan boşluktan kaynaklanabilecek kontaminasyonu önleyecek şekilde kapatılmalıdır.

49. Borular ve hava kanalları ve diğer yardımcı tesisler temizlenmesi güç girintiler, kapanmamış bölümler ve yüzeyler oluşturmayacak şekilde kurulmuş olmalıdır.

50. Aseptik üretim için kullanılan A/B sınıfı alanlarda lavabo ve drenajlar yasaklanmalıdır. Diğer alanlarda, makine veya lavabo ve drenaj sistemi arasında hava kesiciler yerleştirilmelidir. Daha düşük sınıfta temiz odaların tabanlarındaki drenajlar, geri akışı önlemek için kapanlarla veya su kesicilerle donatılmış olmalıdır.

51. Elbise değişme odaları, değişmenin değişik aşamalarını ayırmak için hava kilidi olarak tasarlanmalı ve böylelikle koruyucu giysilerin, mikrobiyal ve partikül kontaminasyonunu en aza indirmek için kullanılmalıdır. Bunlar filtre edilerek püskürtülen hava ile etkin şekilde yıkanmalıdır (temizlenmelidir). Dinlenme durumunda, elbise değişme odasının son aşaması, çıkılan alan ile aynı sınıfta olmalıdır. Bazı hallerde temiz alanlara giriş ve çıkış için ayrı değişme odaları kullanmak istenebilir. El yıkama tesisleri sadece değişme odalarının ilk aşamasında sağlanmalıdır.

52. 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.

53. Filtre edilmiş hava kaynağı pozitif bir basıncı ve etrafını çevreleyen daha düşük sınıftaki alanlarla ilgili hava akımını bütün işlem şartları altında devam ettirilmeli ve alan etkin bir

şekilde yıkanmalıdır. Farklı sınıflarda bitişik odalar, 10-15 paskal diferansiyelinde (kılavuz değerleri) basınca sahip olmalıdır. En büyük risk taşıyan bölgenin korunmasına ayrıca özen gösterilmelidir. Bu bölüm, ürünün veya ürünle temas halinde olan temizlenmiş materyalin, hemen çevreye açık olduğu yerdir. Özellikle patojenik, yüksek toksik, radyoaktif, canlı virüs, bakteriyel materyallerinin veya ürünlerinin olması halinde, çeşitli tavsiyelerle hava sağlanması ve basınç farklarının değiştirilmesi gerekebilir. Bazı işlemlerde tesislerin dekontaminasyonu ve temiz alandan çıkan havanın işlenmesi gerekli olabilir.

54. Hava akımı düzeninin bir kontaminasyon riski taşımadığı gösterilebilmelidir. Örneğin hava akımının, partikül oluşturan kişi, işlem ve makinelerden, yüksek ürün riskine sahip olan bir bölgeye partikül yaymamasına dikkat edilmelidir.

55. 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 kaydedilmeli veya diğer yollarla belgelenmelidir.

Ekipman

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

57. Ekipmanlar, bağlantılar ve tesisatlar, mümkün olduğunda kullanışlı bir biçimde, işlemler, bakım ve onarım faaliyetleri temiz alan dışında gerçekleştirilebilecek şekilde tasarlanmalı ve kurulmalıdır. Eğer sterilizasyon işlemi gerekiyorsa, bu işlem mümkünse söz konusu ekipmanın montajı tam olarak gerçekleştirildikten sonra yapılmalıdır.

58. Ekipman bakımının temiz alan içerisinde yapıldığı durumlarda, çalışma sırasında gerekli temizlik ve/veya aseptik standartları korunamazsa, prosesin tekrarlanmasından önce alan temizlenmeli ve gereken hallerde dezenfekte ve/veya sterilize edilmelidir.

59. Su arıtma tesisleri ve dağıtım sistemleri, uygun kalitede su için güvenilir bir kaynak sağlayacak şekilde tasarlanmalı, inşa edilmeli ve bakımı yapılmalıdır. Bu üniteler tasarlanmış kapasitelerinin üzerinde çalıştırılmamalıdır. Enjeksiyonluk su, mikrobiyal büyümeyi önleyecek şekilde üretilmeli, saklanmalı ve dağıtılmalıdır (Örneğin, 70°C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta daimi sirkülasyon yolu ile).

60. Sterilizatörler, hava işleme ve filtrasyon sistemleri, havalandırma ve gaz filtreleri, su arıtma sistemleri, üretim, saklama ve dağıtım sistemleri de dahil olmak üzere tüm ekipman, planlanmış bakım ve validasyona tabi tutulmalı ve tekrar kullanımları onaylanmalıdır.

Sanitasyon

61. Temiz alanların sanitasyonu özellikle önemlidir. Bu alanlar yazılı bir programa göre iyice temizlenmelidir. Dezenfektanların kullanıldığı durumlarda birden fazla dezenfektan türü kullanılmalıdır. Dirençli suşların gelişimini saptamak amacıyla izleme programı yürütülmelidir.

62. Dezenfektanlar ve deterjanlar mikrobiyal kontaminasyon açısından izlenmeli, dilüsyonlar önceden temizlenmiş kaplar içerisinde saklanmalı, sterilize edilmemişlerse sadece belirli süreler boyunca saklanmalıdırlar. A ve B sınıfı alanlarda kullanılan dezenfektan ve deterjanlar kullanımdan önce steril olmalıdır.

63. Ulaşılamayan yerlerde mikrobiyolojik kontaminasyonu azaltmak için temiz alanların buharla dezenfeksiyonu yararlı olabilir.

Proses (İşleme)

64. Sterilizasyon öncesi aşamalar da dahil olmak üzere, tüm proses basamaklarında kontaminasyonu en aza indirecek önlemler alınmalıdır.

65. Diğer tıbbi ürünlerin işlendiği alanlarda, mikrobiyolojik kökenli preparatlar hazırlanmamalı veya doldurulmamalıdır. Bununla birlikte, ölü organizma aşılı veya bakteri ekstraktları, inaktivasyondan sonra diğer steril tıbbi ürünler ile aynı tesisler içerisinde doldurulabilir.

66. Aseptik proses validasyonu, besi ortamı (ortam dolum) kullanılan bir simulasyonu proses testini de içermelidir. Besi ortamının seçimi, ürünün dozaj formuna, besi ortamının seçiciliğine, berraklığına, konsantrasyonuna ve sterilizasyona uygunluğuna dayalı olarak gerçekleştirilmelidir.

67. Proses simulasyon testi rutin aseptik üretim prosesini mümkün olduğu kadar iyi yansıtmalı ve sonuçtaki tüm kritik üretim aşamalarını içermelidir. Proses, en kötü durumların yanı sıra normal üretim sırasında ortaya çıktığı bilinen çeşitli müdahaleleri de göz önüne almalıdır.

68. Proses simulasyon testleri, her bir vardiya için ardışık üç yeterli test ile başlangıç validasyonu olarak gerçekleştirilmeli ve tanımlanan aralıklarda ve HVAC sisteminde, ekipmanda, proste ve vardiya sayısında yapılan herhangi bir önemli değişiklikten sonra tekrarlanmalıdır. Normalde, proses simulasyon testleri her bir vardiya ve proses için yılda iki kez tekrarlanmalıdır.

69. Ortam dolumları için kullanılan kap sayısı, geçerli bir değerlendirme sağlayabilecek sayıda olmalıdır. Küçük serilerde, ortam dolumlarına yönelik kap sayısı en azından ürün serisi boyutuna eşit olmalıdır. Hedef, sıfır büyüme olmalı ve aşağıdakiler geçerli olmalıdır:

-Dolumun 5000 birimden az olması halinde herhangi bir kontamine olmuş birim tespit edilmemelidir.

-Dolum 5.000 ila 10.000 arasında olduğunda:

a) Kontamine olmuş bir (1) birim, tekrarlı ortam dolumu göz önüne alınarak bir inceleme ile sonuçlanmalıdır;

b) Kontamine olmuş iki (2) birim, incelemenin ardından tekrar validasyon sebebi olarak görülür.

-Dolum 10.000 birimden fazla olduğunda:

a) Kontamine olmuş bir (1) birim inceleme ile sonuçlanmalıdır;

b) Kontamine olmuş iki (2) birim, incelemenin ardından tekrar validasyon sebebi olarak görülür.

70. Herhangi bir işlem boyutu için aralıklı mikrobiyal kontaminasyon vakaları, incelenmesi gereken düşük düzey kontaminasyonun göstergesi olabilir. Büyük hatalara yönelik inceleme, son başarılı ortam dolumundan itibaren üretilen serilerin sterilite güvencesi üzerindeki potansiyel etkiyi de kapsamalıdır.

71. Validasyonların yürütülecek işlemler için tehlike oluşturmamasına dikkat edilmelidir.

72. Su kaynakları, su arıtma ekipmanları ve işlenmiş su, kimyasal ve biyolojik kontaminasyon ve uygun olan hallerde endotoksinler açısından düzenli olarak izlenmelidir. İzleme sonuçları ve yapılan işlemlere ait kayıtlar saklanmalıdır.

73. 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 sistemli olmalıdır. Ortam sıcaklığı ve nemi temiz alanlarda giyilen kıyafetlerin yapısı nedeniyle rahatsızlık yaratacak derecede yüksek olmamalıdır.

74. Başlangıç maddelerinin mikrobiyolojik kontaminasyonu en az düzeyde olmalıdır. İzleme sonucunda ihtiyaç olduğu belirlenen durumlarda spesifikasyonlar, mikrobiyolojik kalite gerekliliklerini kapsamalıdır.

75. Temiz alanlarda lif oluşturma eğilimindeki kap ve materyaller en alt düzeyde tutulmalıdır.

76. Uygun olan yerde, nihai üründe partikül kontaminasyonunu en aza indirmek için önlemler alınmalıdır.

77. Son temizlik işlemlerinden sonra cihaz parçaları, kaplar ve ekipman tekrar kontamine olmayacak şekilde saklanmalıdır.

78. Bileşenlerin, kapların ve ekipmanın yıkama, kurutma ve sterilizasyonu ile, bunların sterilizasyon ve kullanımı arasında kalan süre mümkün olduğunca kısa olmalı ve saklama koşullarına uygun olarak bir zaman sınırına tabi olmalıdır.

79. Bir çözeltinin hazırlanmaya başlanması ile sterilizasyonu veya mikroorganizma tutucu bir filtreden süzülmesi arasındaki zaman en aza indirilmelidir. Her bir ürün için, ürünün bileşimi ve öngörülen saklama yöntemini dikkate alan azami bir işleme süresi belirlenmelidir.

80. Sterilizasyon öncesinde canlı organizma yükü izlenmelidir. Kullanılacak yöntemin etkinliğine bağlı olarak belirlenen sterilizasyondan hemen önce kontaminasyon üzerinde çalışma sınırları olmalıdır. Aseptik olarak doldurulan ürün ve son kabında sterilize edilen ürünlere ilişkin her bir seri üzerinde canlı organizma yükü tayini gerçekleştirilmelidir. Son kabında sterilize edilen ürünler için aşırı sterilizasyon parametrelerinin belirlendiği durumlarda, canlı organizma yükü sadece programlanmış uygun aralıklarda izlenebilir. Parametrik serbest bırakma sistemleri için her bir seri üzerinde canlı organizma yükü tayini gerçekleştirilmeli ve bu proses testi olarak görülmelidir. Uygun olan durumlarda endotoksin düzeyi izlenmelidir. Özellikle büyük hacimli infüzyon sıvıları başta olmak üzere tüm

çözeltiler, mümkünse dolumun hemen öncesinde bir mikroorganizma tutucu filtreden süzülmalıdır.

81. Aseptik çalışmanın yürütülmekte olduğu temiz alanda kullanılacak gerekli bileşenler, kaplar, ekipman ve diğer materyaller sterilize edilmeli ve duvara gömülü çift kapılı sterilizatörlerden geçirilerek ya da kontaminasyonu önleyen bir prosedür ile alana geçirilmelidir. Yanıcı olmayan gazlar, mikroorganizma tutucu fitrelerden süzülmalıdır.

82. Herhangi bir yeni prosedürün etkinliği valide edilmeli ve performans geçmişine bağlı olarak veya proses ya da ekipmanda herhangi bir anlamlı değişiklik yapıldığında, validasyon düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Sterilizasyon

83. Tüm sterilizasyon prosesleri valide edilmelidir. Uygulanan sterilizasyon yöntemi Avrupa Farmakopesinin güncel baskısında tanımlı değilse veya basit bir sulu veya yağlı çözelti dışındaki bir ürün için kullanılmışsa özel bir dikkat gösterilmelidir. Mümkün olan durumlarda seçilecek yöntem ısı sterilizasyonu olmalıdır. Sterilizasyon prosesi her koşulda ruhsat ve üretim yeri izin belgesinde belirtilen koşullara uygun olmalıdır.

84. Herhangi bir sterilizasyon prosesi uygulanmadan önce, bu prosesin ürün için uygunluğu, işlenecek her yükleme tipi için tüm noktalarda istenen sterilizasyon koşullarına ulaşabilme etkinliği, uygun olan durumda fiziksel ölçümler ve biyolojik göstergeler ile gösterilmelidir. Prosesin geçerliliği, programlanmış aralıklarla, en azından yılda bir kez veya ekipmanda anlamlı değişiklikler yapıldığı zamanlarda doğrulanmalıdır. Sonuç kayıtları saklanmalıdır.

85. Etkin bir sterilizasyon için materyalin tamamı gerekli işleme tabi tutulmalıdır ve proses bunu sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır.

86. Tüm sterilizasyon prosesleri için valide edilmiş yükleme yapıları belirlenmelidir.

87. Biyolojik göstergeler, sterilizasyonun izlenmesinde yalnızca bir ek yöntem olarak düşünülmelidir. Göstergeler, üreticinin talimatlarına göre saklanmalı ve kullanılmalı ve kaliteleri pozitif kontroller ile kontrol edilmelidir. Biyolojik göstergelerin kullanılması halinde, bu göstergelerden materyale mikrobiyal kontaminasyon geçişini engelleyecek kesin önlemler alınmalıdır.

88. Sterilize edilmiş ve sterilize edilmemiş ürünleri birbirinden ayırt edebilecek kesin bir yöntem mevcut olmalıdır. Ürünleri veya bileşenleri taşıyan her bir sepet, tepsi veya diğer taşıyıcılar, mutlaka materyalin ismini, seri numarasını ve sterilize edilip edilmediklerini açıkça gösterecek şekilde etiketlenmelidir. Uygulanabilir hallerde, bir serinin (veya alt serinin) bir sterilizasyon işleminden geçip geçmediğini göstermek için otoklav şeritleri gibi göstergeler kullanılabilir. Ancak bunlar o lotun gerçekten steril olduğuna dair güvenilir bir gösterge değildir.

89. Her sterilizasyon işleminin sterilizasyon kayıtları tutulmalıdır. Bunlar, seri serbest bırakma prosedürünün bir parçası olarak onaylanmalıdır.

Isı ile Sterilizasyon

90. Her bir ısı ile sterilizasyon döngüsü, yeteri kadar büyük bir ölçüğe sahip bir zaman-sıcaklık tablosuna ya da uygun doğruluk ve hassasiyete sahip bir başka uygun ekipman ile kaydedilmelidir. Kontrol ve/veya kayıt için kullanılan sıcaklık test çubuklarının konumu, validasyon sırasında tayin edilmiş olmalı ve uygun durumda, aynı konumda yerleştirilmiş ikinci bir bağımsız sıcaklık test çubuğuna karşı kontrol edilmelidir.

91. Ayrıca, kimyasal veya biyolojik göstergeler de kullanılabilir, ancak bu göstergeler fiziksel ölçümlerin yerini almamalıdır.

92. Sterilizasyon süresinin ölçümünden önce, yükün tamamının gerekli sıcaklığa ulaşabilmesi için yeterli zaman bırakılmalıdır. Bu bekleme zamanı işlenecek her yükleme türü için ayrı ayrı tespit edilmelidir.

93. Isı ile sterilizasyon döngüsünün yüksek sıcaklık fazından sonra, soğutma sırasında sterilize edilmiş yükün kontaminasyonunu önleyecek tedbirler alınmalıdır. Ürün ile temas eden soğutma sıvısı veya gazı sterilize edilmelidir. Ancak sızıntı yapan herhangi bir kabın kullanım için onaylanmayacağına belirlendiği haller istisnadır.

Buhar ile Sterilizasyon

94. Proses, hem basınç hem de sıcaklık kullanılarak izlenmelidir. Kontrol cihazları normalde izleme cihazlarından ve kayıt tablolarından bağımsız olmalıdır. Bu uygulamalar için otomatik kontrol ve izleme sistemlerinin kullanıldığı durumlarda, kritik proses gerekliliklerinin karşılanmasını sağlamak için bu sistemler valide edilmelidir. Sistem ve döngü hataları sistem tarafından kaydedilmeli ve operatör tarafından gözlemlenmelidir. Bağımsız sıcaklık göstergesi sterilizasyon periyodu süresince rutin olarak okunarak kayıt tablosundaki değerlerle karşılaştırılmalıdır. Tankın alt tarafında drenajı olan sterilizatörler için sıcaklık kayıt işleminin, tüm sterilizasyon periyodu süresince bu konumda yapılması gerekebilir. Eğer vakum fazı sterilizasyon döngüsünün bir parçası ise, tankta sık sık sızdırma testleri yapılmalıdır.

95. Kapalı kaplardaki ürünler hariç olmak üzere, sterilize edilecek materyaller havanın ortamdaki uzaklaştırılmasına ve buharın nüfuz etmesine imkan sağlayacak, fakat sterilizasyon sonrasında tekrar kontaminasyonu engelleyecek bir materyal ile sarılmalıdır. Yükün tüm bölümleri gerekli sıcaklıkta sterilizasyon maddesi ile gerekli zaman süresince temas etmelidir.

96. Sterilizasyon için kullanılan buharın uygun kalitede olduğundan ve ürün veya ekipman kontaminasyonuna yol açacak düzeyde katkı maddesi içermediğinden emin olunmalıdır.

Kuru Isı ile Sterilizasyon

97. Kullanılan proseste kabin içinde hava dolaşımı mevcut olmalı, steril olmayan hava girişini önlemek için devamlı pozitif basınç sağlanmalıdır. İçeriye verilen hava, bir HEPA filtreden geçirilmelidir. Bu işlem aynı zamanda ortamdaki pirojenlerin uzaklaştırılması için kullanılacaksa, endotoksinler ile yapılan değerlendirme testleri validasyonunun bir bölümü olarak kullanılmalıdır.

Radyasyon ile Sterilizasyon

98. Radyasyon ile sterilizasyon daha çok ısıya duyarlı materyal ve ürünlerin sterilizasyonu için kullanılır. Birçok tıbbi ürün ve bazı ambalaj malzemeleri radyasyona karşı hassastırlar ve dolayısıyla bu yöntem ancak ürün üzerinde zarar verici bir etkisi olmadığı deneysel olarak kanıtlandığı takdirde kullanılabilir. Ultraviyole ışınlaması, normalde kabul edilebilir bir sterilizasyon yöntemi değildir.

99. Sterilizasyon prosedürü süresince radyasyon dozu ölçülmelidir. Bu amaçla, dozun miktarından bağımsız olarak ürünün kendisi tarafından alınan dozu kantitatif olarak ölçebilen doz ölçüm göstergeleri (dozimetre) kullanılmalıdır. Dozimetreler, yükün içerisine yeterli sayıda ve her ışınlayıcı içinde mutlaka bir dozimetre bulunmasını sağlayacak yakınlıkta yerleştirilmelidir. Plastik dozimetrelerin kullanılması halinde bunlar, kalibrasyonlarının zaman sınırları dahilinde kullanılmalıdır. Dozimetre absorbanları, radyasyona maruziyetin ardından kısa bir süre içinde okunmalıdır.

100. Biyolojik göstergeler ilave kontrol olarak kullanılabilir.

101. Validasyon prosedürleri yürütülürken ambalajların yoğunluklarındaki değişimlere bağlı etkiler dikkate alınmalıdır.

102. Materyal işleme prosedürleri, radyasyona tabi tutulmuş ve tutulmamış materyallerin birbiriyle karıştırılmasını önlemelidir. Radyasyona tabi tutulan ve tutulmayan ambalajların ayırt edilmesini sağlamak için her bir ambalajın üzerinde radyasyona duyarlı renk diskleri bulunmalıdır.

103. Toplam radyasyon dozu, önceden belirlenmiş bir zamana yayılarak uygulanmalıdır.

Etilen Oksit ile Sterilizasyon

104. Bu yöntem, sadece başka bir yöntem uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda kullanılmalıdır. Proses validasyonu sırasında, gazdan arındırma işlemi için verilen sürenin ve koşulların artık gazı ve reaksiyon ürünlerini ürünün veya materyalin türüne göre belirlenmiş olan kabul edilebilir sınırlara indirdiği ve yöntemin ürün üzerinde zarar verici hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmelidir.

105. Gaz ile mikroorganizmaların doğrudan teması esastır. Kristaller veya kurutulmuş protein gibi maddeler içerisinde kapalı kalması mümkün organizmaların varlığını önleyecek tedbirler alınmalıdır. Ambalaj malzemelerinin yapısı ve miktarı prosesi önemli ölçüde etkileyebilir.

106. Gaza maruz bırakılmadan önce materyaller, işlemin gerektirdiği nem ve sıcaklık ile denge noktasına getirilmelidir. Bu işlem için gereken süre sterilizasyon öncesinde geçen sürenin en az düzeyde tutulması gerekliliği ile dengelenmelidir.

107. Her bir sterilizasyon döngüsü, yük içerisine dağıtılan uygun sayıdaki test parçaları kullanılarak uygun biyolojik göstergeler ile izlenmelidir. Bu şekilde elde edilen bilgi seri kayıtlarının bir bölümünü oluşturmaktadır.

108. Her bir sterilizasyon döngüsünde, döngünün tamamlanması için gereken süre, proses sırasında kabinin basıncı, sıcaklığı ve nemi ile kullanılan gazın konsantrasyonu ve kullanılan toplam gaz miktarı kaydedilmelidir. Sterilizasyon döngüsü boyunca ölçülen basınç ve sıcaklık değerleri bir tabloya kaydedilmelidir. Bu kayıtlar seri kayıtlarının bir bölümünü oluşturmalıdır.

109. Sterilizasyon sonrasında, artık gaz ve reaksiyon ürünlerinin belirlenmiş düzeye inmesini sağlamak amacıyla yük, kontrollü bir şekilde ve iyi havalandırılan bir yerde saklanmalıdır. Bu proses valide edilmelidir.

Son Kaplarında Sterilize Edilemeyen Tıbbi Ürünlerin Filtrasyonu

110. Son kap içinde sterilizasyonun uygulanabildiği durumlarda, tek başına filtrasyon işlemi yeterli görülmez. Halen mevcut olan sterilizasyon yöntemleri ile ilgili olarak buhar sterilizasyonu tercih edilmelidir. Eğer ürün son kabında sterilize edilemiyorsa, çözeltiler veya sıvılar, nominal gözenek büyüklüğü 0.22 mikron (veya daha az) olan veya en azından buna eşdeğer mikroorganizma tutma özelliği olan steril bir filtreden süzülerek önceden sterilize edilmiş bir kaba alınabilir. Bu tip filtreler, bakteri ve mantarların çoğunu uzaklaştırabilir fakat tüm virüsleri veya mikoplazmaları tutamaz. Filtrasyon işlemini belirli derecede ısı uygulaması ile destekleme hususu düşünülmelidir.

111. Diğer sterilizasyon proseslerine kıyasla, filtrasyon yönteminin ek potansiyel riskleri bulunduğundan, dolumdan hemen önce, sterilize edilmiş başka bir mikroorganizma tutucu filtre ile ikinci bir filtrasyon işleminin gerçekleştirilmesi uygun olabilir. Nihai steril filtrasyon, dolum noktasına mümkün olduğunca yakın bir yerde gerçekleştirilmelidir.

112. Filtrelerin ortama lif (fiber) yayma özelliği en az düzeyde olmalıdır.

113. Kullanımdan önce ve kullanımdan hemen sonra filtre bütünlüğü, kabarcıklanma noktası, yayılma akış veya basınç tutma testi gibi uygun bir yöntem ile doğrulanmalıdır. Bilinen hacimdeki bulk çözeltinin filtreden süzülmesi için geçen zaman ile filtrasyon boyunca kullanılacak basınç farkı validasyon sırasında tespit edilmeli ve rutin üretim süreci sırasında bu değerlerde anlamlı farklılıklar olması halinde kaydedilmeli ve araştırılmalıdır. Bu kontrollerin sonuçları seri kayıtlarına dahil edilmelidir. Kullanımdan sonra kritik gaz ve hava tahliyesi filtrelerinin bütünlüğü doğrulanmalıdır. Diğer filtrelerin bütünlüğü uygun aralıklarla doğrulanmalıdır.

114. Böyle bir kullanım valide edilmedikçe, aynı filtre bir çalışma gününden daha uzun bir süre kullanılmamalıdır.

115. Filtre, ürünün bileşimindeki maddeleri üründen uzaklaştırarak veya ürüne madde salımı yaparak ürünü etkilememelidir.

Steril Üretimin Tamamlanması

116. Kısmi olarak tıpalanan liyofilize flakonlar tıpaları tam olarak yerleştirilene kadar tüm zaman noktalarında Sınıf A koşulları altında tutulmalıdır.

117. Ürün kapları, uygun şekilde valide edilmiş yöntemler ile kapatılmalıdır. Füzyon ile kapatılan (örn. cam veya plastik ampuller) gibi kaplar, %100 bütünlük testine tabi olmalıdır. Diğer kaplardan alınan numuneler uygun prosedürler uyarınca bütünlük açısından kontrol edilmelidir.

118. Tıpalı flakon üzerine alüminyum kapak kıvrılarak kapatılıncaya kadar, aseptik olarak doldurulan flakonlara ilişkin kap kapak sistemi tam olarak bütün değildir. Bu sebeple tıpa yerleştirildikten sonra mümkün olan en kısa sürede alüminyum kapak kıvrılarak takılmalıdır.

119. Flakon kapaklarını kıvrımda kullanılan ekipman fazla miktarda cansız partikül oluşturabileceğinden, bu ekipman yeterli hava ekstraksiyonu ile donanımlı ayrı bir istasyonda tutulmalıdır.

120. Flakon kapama, sterilize edilmiş kapaklar kullanılarak aseptik proses gibi ya da aseptik kavramının dışında temiz proses gibi gerçekleştirilebilir. İkinci yaklaşımın kullanıldığı durumda, flakonlar aseptik proses alanından ayrılma noktasına kadar Sınıf A koşulları ile korunmalı ve daha sonra tıpalanan flakonlar kapakları kıvrılıp takılana kadar A sınıfı hava besleme ile korunmalıdır.

121. Tıpasız ve yanlış tıpalanmış flakonlar kapak takma işleminden önce reddedilmelidir. Kapatma istasyonunda insan müdahalesinin gerektiği durumlarda, flakonlarla doğrudan teması önlemek ve mikrobiyal kontaminasyonu en aza indirmek için uygun teknoloji kullanılmalıdır.

122. Öngörülen koşulları sağlanmak ve kapama işlemine doğrudan insan müdahalesini en aza indirmek amacıyla kısıtlı erişim bariyerleri ve izolatörlerin kullanılması yararlı olabilir.

123. Vakum altında kapatılan kaplar, önceden belirlenmiş uygun bir süreden sonra bu vakumun devamlılığı açısından test edilmelidir.

124. Parenteral ürün doldurulmuş kaplar, dıştan gelen kontaminasyon veya diğer hatalar bakımından tek tek incelenmelidir. İnceleme görsel olarak yapılacaksa, bu inceleme uygun ve kontrollü aydınlatma ve arka plan koşulları altında yapılmalıdır. İncelemeyi gerçekleştiren operatörler, gözlük kullanıyorlarsa gözlükleri ile beraber, düzenli olarak görme muayenesinden geçmeli ve inceleme sırasında sık sık ara vermelerine izin verilmelidir. Diğer inceleme yöntemlerinin kullanıldığı durumlarda, proses valide edilmeli ve kullanılan ekipmanın performansı aralıklı olarak kontrol edilmelidir. Sonuçlar kaydedilmelidir.

Kalite Kontrol

125. Bitmiş ürüne uygulanan sterilite testi, sterilite sağlamada kullanılan bir dizi kontrol ölçümünün sonuncusu olarak görülmelidir. Test, ilgili ürün(ler) için valide edilmelidir.

126. Parametrik serbest bırakmaya izin verilen durumlarda, tüm üretim prosesinin izlenmesine ve validasyonuna özel bir dikkat gösterilmelidir.

127. Sterilite testi için alınan numuneler tüm seriyi temsil edebilmelidir, ancak numuneler arasında özellikle en yüksek kontaminasyon riskine sahip seri bölümlerinden alınmış olanlar bulunmalıdır. Örneğin;

- a) Aseptik olarak doldurulan ürünlerde, serinin başlangıcında ve sonunda ve önemli bir müdahaleden sonra doldurulan kaplardan numune alınmalıdır;
- b) Ya da son kaplarında ısı ile sterilize edilen ürünler için, yükün olasılıkla en soğuk bölümünden numune alınmasına dikkat edilmelidir.

EK-2

BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI

Kapsam

Biyolojik kaynaklı tıbbi ürünlerin imalatında kullanılan metodlar, uygun yasal denetlemenin oluşturulmasında kritik bir faktördür. Dolayısıyla biyolojik tıbbi ürünler, çoğunlukla imalat metodlarına göre tanımlanabilir. Aşağıdaki imalat metodlarına göre hazırlanan biyolojik kaynaklı tıbbi ürünler, bu ek kapsamına girecektir. Bu metodlarla üretilen biyolojik tıbbi ürünler şunları içermektedir; aşı, immunoserumlar, antijenler, hormonlar, sitokinler, enzimler ve diğer fermantasyon ürünleri (monoklonal antikorlar ve r-DNA'dan elde edilen ürünler)

- 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 Örgütünün imalat tesisleri ve kontrol laboratuvarları için öngördüğü genel gereklilikler yeterince dikkate alınmıştır.

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

Prensip

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

Yüksek düzeyde uyumluluk sağlayabilen fiziksel ve kimyasal teknikler kullanılarak üretilen geleneksel tıbbi ürünlerden farklı olarak, biyolojik tıbbi ürünlerin üretimi, hücre kültürü yapılması veya canlı organizmalardan madde ekstraksiyonu gibi biyolojik 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 tıbbi ürünlerin kontrolleri, genellikle fiziko-kimyasal tayinlere kıyasla daha büyük sapmalar gösteren biyolojik analiz tekniklerini içerir. Dolayısıyla biyolojik tıbbi imalatında, inproses kontroller büyük bir önem taşır.

Personel

1. Biyolojik tıbbi ürünlerin imal edildiği alanlarda istihdam edilen tüm personel (temizlik, bakım ve kalite kontrol ile ilgilenenler de dahil) imal edilen ürünlere ve yaptıkları işlere ilişkin özel ilave 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 aşular ile aşılanmalı ve düzenli olarak sağlık kontrolünden geçirilmelidir. Personelin enfeksiyon ajanlar, kuvvetli toksinler ve allerjenlere maruz kalma probleminin ötesinde, bir üretim serisinin enfeksiyon ajanlarla bulaşma riskini de önlemek gerekir. Ziyaretçiler genelde üretim alanlarından uzak tutulmalıdır.

4. 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 partikül ve mikrobiyal bulaşması ile ilgili çevre kontrolünün derecesi, hammaddelerin bulaşma düzeyi ve bu düzeyin bitmiş ürünlerdeki riski de hesaba katılarak, ürün ve üretim kademesine göre adapte edilmelidir.

7. Özellikle canlı organizmaların kullanıldığı imalat safhalarında, biyolojik tıbbi 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. Prensip olarak, BCG aşısı üretiminde ve tüberküloz ürünleri için canlı organizma işlenmesinde, sadece bu işe ayrılmış tesisler kullanılmalıdır.

9. İnaktivasyon işlemleri 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 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 tıbbi ürünlerin üretiminde ve kalite kontrolünde maymunların kullanıldığı durumlarda, Dünya Sağlık Örgütünün 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 tıbbi 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 materyallerin inaktivasyonu için diğer uygun metotlar 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 tıbbi 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) ruhsat dosyasına uygun olmalıdır. Proses boyutunun büyütülmesi, bu temel ilişkiyi değiştirmemelidir.

29. Tohum lotlar ve hücre bankaları, kontaminantlar açısından yeterli olarak tanımlanmalı (karakterize edilmeli) ve test edilmelidir. Bunların kullanım için uygunluğu, peş peşe 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 enfeksiyon materyaller üzerinde (Örneğin virüs, hücre zincirleri veya hücre suşları gibi) işlem yapılmamalıdır.

31. Tohumların 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 stoka iade edilmemelidir.

Çalışma Prensipleri

34. Kültür ortamının üremeyi arttırıcı özellikleri gösterilmelidir.

35. Fermentörlere veya diğer tanklara maddelerin veya kültürlerin ilavesi ve örnek alınması, bulaşmayı kesinlikle önleyecek şekilde, dikkatli kontrol koşulları altında yapılmalıdır. 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. Mümkin olduğu takdirde vasıtalar, kullanım yerinde sterilize edilmelidir. Uygun olan her durumda, fermentörlere gaz, vasıta, 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, sanitize edilme veya sterilizasyon metotları tanımlanmalıdır.

Kalite Kontrol

41. Biyolojik tıbbi ürünlerin kalitesinin devamlılığında emin olunmasında, inproses kontroller çok önemli rol oynar. Kalite açısından önemli 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.

44. Devamlı kültür kullanılan yerlerde, bu tip üretim metodundan kaynaklanan kalite kontrol gerekliliklerine özel bir dikkat gösterilmelidir.

EK 3

RADYOFARMASÖTİKLERİN ÜRETİMİ

Prensip

Radyofarmasöteklere üretimi, İyi İmalat Uygulama Kılavuzunun Kısım I ve II prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir. İlgili bu ekte, özellikle radyofarmasöteklere özgü olabilecek bazı uygulamalar sunulmaktadır.

Not i. Jeneratörler ya da kitler kullanılarak hastanelerde radyofarmasötik preparatların hazırlanışı bu kılavuzun kapsamında değildir.

Not ii. Radyasyondan korunma yönetmeliklerine göre tüm tıbbi maruziyetlerin, radyasyondan korunma sorumlusunun sorumluluğunda gerçekleştiğinden emin olunmalıdır(TAEK'in 24.03.2000 tarih ve 23999 sayılı Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği). Diagnostik ve terapötik nükleer ilaç uygulamalarında, bir tıbbi fizik uzmanı bulundurulmalıdır.

Note iii. Bu ek klinik araştırmalarda kullanılan radyofarmasötikler için de geçerlidir.

Not iv. Radyofarmasötiklerin nakliyesi hakkında, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) tarafından düzenlenen bilgilerden faydalanılabilir.

Not v. Bu ek içinde tanımlananların dışında kalite güvence prensiplerini yerine getirebilen geçerli yöntemlerin bulunduğu bilinmektedir. Diğer yöntemler doğrulanmalı ve en az bu ekte belirtilen yöntemler ile eşit düzeyde olacak şekilde bir kalite güvence düzeyi sağlanmalıdır.

Giriş

1. Radyofarmasötiklerin üretimi ve işlenmesi, potansiyel olarak tehlikelidir. Risk düzeyi özellikle, radyasyon türlerine, radyasyon enerjisine ve radyoaktif izotopların yarı ömürlerine bağlıdır. Çapraz kontaminasyonun engellenmesine, radyonüklit kontaminantların tutulmasına ve atıkların bertarafına özellikle dikkat edilmelidir.

2. Radyonüklitlerin kısa raf ömürlü olmasından dolayı, bazı radyofarmasötikler tüm kalite kontrol testlerinin tamamlanmasından önce serbest bırakılabilir. Bu durumda, ilgili personelin sorumlulukları ve kalite güvence sisteminin etkinliğinin devamlı olarak değerlendirmesi dahil olmak üzere, tüm serbest bırakma prosedürünün tam ve ayrıntılı olarak tanımlanması önemlidir.

3. Bu kılavuz, aşağıda belirtilen ürün türlerinin üretimi ve kalite kontrolüne yönelik endüstriyel üreticiler, Nükleer Merkezler/Kuruluşlar ve PET Merkezleri tarafından uygulanan üretim prosedürleri için geçerlidir:

- Radyofarmasötikler
- Pozitron yayan (PET) radyofarmasötikler
- Radyofarmasötik üretime yönelik radyoaktif prekürsörler
- Radyonüklit Jeneratörler

Üretim tipi	GMP Dışı *	GMP 1. ve 2. kısım, ilgili ekleri dahil			
Radyofarmasötikler PET Radyofarmasötikler Radyoaktif Öncüller	<i>Reaktör/Siklotron Üretimi</i>	<i>Kimyasal sentez</i>	<i>Saflaştır ma adımları</i>	<i>İşleme, formülasyon ve dağıtım</i>	<i>Aseptik veya nihai sterilizas yon</i>
Radyonüklit Jeneratörler	<i>Reaktör/Siklotron Üretimi</i>	<i>İşleme</i>			

* Siklotrondan sentez ekipmanına hedef ve transfer sistemi, etkin madde üretiminin ilk aşaması olarak düşünülebilir.

4. Nihai radyofarmasötik üreticisi, ilaç aktif maddesi ve nihai tıbbi ürün üretiminin aşamalarını açıklamalı ve gerekçelerini sunmalıdır ve spesifik proses/üretim aşamaları için hangi GMP (1. Ve 2. kısım) bölümünün uygulandığını belirtmelidir.

5. Radyofarmasötiklerin hazırlanması, radyasyondan korunma yönetmeliklerine uygun hareket etmeyi gerektirir.

6. Parenteral olarak uygulanacak radyofarmasötikler, parenteral ürünlerin sterilite gerekliliklerine ve ilgili olduğunda, steril tıbbi ürünlerin üretimine yönelik aseptik çalışma koşullarına (Ek 1) uygun olmalıdır.

7. Yaygın olarak kullanılan birçok radyofarmasötik için geçerli spesifikasyonlar ve kalite kontrol testi prosedürleri, Avrupa Farmakopesi'nde tanımlanmaktadır.

Klinik Çalışmalar

8. Klinik çalışmalarda araştırmaya yönelik olarak kullanılan tıbbi ürün radyofarmasötikler, araştırma ürünleri hakkındaki ilgili ek kapsamında belirtilen prensiplere uygun olarak üretilmelidir.

Kalite Güvence

9. Partiküler özellikleri, düşük hacimleri ve bazı durumlarda test tamamlanmadan önce ürünün kullanılması gerekliliğinden dolayı kalite güvence, radyofarmasötiklerin üretiminde çok önemlidir.

10. Tüm farmasötiklerle birlikte ürünler, kontaminasyon ve çapraz kontaminasyona karşı iyi bir şekilde korunmalıdır. Bunun yanında, ortam ve operatörler radyasyona karşı korunmalıdır. Bu, etkili bir kalite güvence sisteminin çok önemli olduğunu gösterir.

11. Tesislerin ve proseslerin izlenmesiyle elde edilen verilerin, serbest bırakma prosesinin bir parçası olarak dikkatli bir şekilde kaydedilip, değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

12. Kalifikasyon ve validasyon prensipleri, radyofarmasötiklerin üretiminde uygulanmalı ve İyi İmalat Uygulamaları ve Radyasyondan Korunma gereklilikleri göz önünde bulundurularak kalifikasyon/validasyon kapsamını belirlemek amacıyla bir risk değerlendirmesi yaklaşımı kullanılmalıdır.

Personel

13. Tüm üretim işlemleri, radyasyondan korunma gerekliliklerine uyularak personelin sorumluluğu altında gerçekleştirilmelidir. Radyofarmasötiklerin üretimi, analitik kontrolü ve serbest bırakılmasında görev alan personel, kalite yönetim sisteminin radyofarmasötik ile ilgili konuları hakkında eğitim almalıdır. Ürün serbest bırakma işleminin tüm sorumluluğu mesul müdüre ait olmalıdır.

14. Radyoaktif ürünlerin üretildiği alanlardaki tüm personel (temizlik ve bakım görevlileri dahil), bu tip prosedür ve ürünlere özgü uygun eğitimi almalıdır.

15. Üretim tesislerinin, araştırma kurumları ile paylaşıldığı yerlerde, araştırma personeli İİU talimatları konusunda yeterli eğitimi almalı ve kalite güvence, araştırma faaliyetlerinin radyofarmasötiklerin üretimi üzerinde risk oluşturmadığından emin olmak üzere bu faaliyetleri incelemeli ve onaylamalıdır.

Tesisler ve ekipmanlar

Genel

16. Radyoaktif ürünler, kontrollü (çevresel ve radyoaktif) alanlarda üretilmelidir. Tüm üretim aşamaları, radyofarmasötiklere özgü bağımsız tesislerde gerçekleştirilmelidir.

17. Personel, materyal, radyonüklit gibi durumlardan kaynaklanabilecek çapraz kontaminasyonu önlemek üzere önlemler belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Gerekliğinde, kapalı veya sınırlanmış ekipman kullanılmalıdır. Açık ekipman kullanıldığında veya ekipman açıldığında, kontaminasyon riskini en aza indirmek üzere önlemler alınmalıdır. Risk değerlendirme, önerilen çevresel temizlik düzeyinin üretilen ürün tipine göre uygun olduğunu belirlemelidir.

18. Üretim alanlarına, bir giyinme odasından geçerek erişilmeli ve sadece yetkili personele geçiş izni verilmelidir.

19. Çalışma ortamları ve çevresi, performans kalifikasyonu (PQ) sırasında belirlendiği şekilde; radyoaktivite, partikül madde ve mikrobiyolojik kalite yönünden izlenmelidir.

20. Radyofarmasötiklerin üretimi için kullanılan tüm tesis ve ekipmanın uygun ve kalifiye olmasını sağlayacak şekilde önleyici bakım, kalibrasyon ve kalifikasyon programları uygulanmalıdır. Bu faaliyetler, uzman personel tarafından gerçekleştirilmeli ve ilgili kütük defteri ve kayıtları tutulmalıdır.

21. Tesiste radyoaktif kontaminasyonunu önlemek için önlemler alınmalıdır. Doğrudan radyasyon dedektörlerinin kullanılmasıyla veya rutin eküvyon kontrolleri ile dolaylı olarak oluşabilecek olası bir radyoaktif kontaminasyonu tespit etmeye yönelik uygun kontroller bulunmalıdır.

22. Ekipmanlar, ürünlerle temas eden yüzeyleri reaktif, katkılı veya absorptif olmayacak ve böylece radyofarmasötiklerin kalitesini etkilemeyecek şekilde kurulmalıdır.

23. Aksi doğrulanmadıkça, radyoaktif ürünlerin işlendiği alanlardan çıkan hava tekrar sirküle edilmemelidir. Hava çıkışları, radyoaktif partiküller ve gazlar ile çevresel kontaminasyonu en aza indirecek şekilde tasarlanmalı ve kontrollü alanları partikül madde ve mikrobiyal kontaminasyondan korumak üzere uygun önlemler alınmalıdır.

24. Radyoaktif partikülleri sınırlandırmak amacıyla, ürünlerin maruz bırakıldığı hava basıncının, etrafındaki alanlara oranla daha düşük olması gerekebilir. Ancak, yine de ürünün çevresel kontaminasyondan korunması gerekmektedir. Bu koruma, basınç çukuru işlevi gören hava kilitleri veya bariyer teknolojisi kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Steril üretim

25. Steril radyofarmasötikler, aseptik olarak üretilen ve son kabında sterilize edilen şekilde ikiye ayrılabilir. Tesis, gerçekleştirilecek işlemin tipine uygun çevresel temizlik düzeyinde olmalıdır. Ürün veya kapların çevreye maruz kalabileceği steril ürünlerin üretim çalışma bölgesine yönelik temizlik gereklilikleri, Ek 1’de açıklanan gerekliliklere uygun olmalıdır.

26. Radyofarmasötiklerin üretiminde, uygun basınç farklarının, hava akış yönünün ve havanın kalitesinin belirlenmesi amacıyla bir risk değerlendirmesi uygulanabilir.

27. Kapalı ve otomatik sistemlerin (kimyasal sentez, saflaştırma, hat üzerinde steril filtrasyon) kullanılması durumunda, sınıf C ortam (genel olarak “Sıcak hücre”) uygun olacaktır. Sıcak hücreler, kapalı sistemde, filtrelenmiş hava girişi ile yüksek derece hava temizlik gerekliliklerini karşılamalıdır. Aseptik işlemler, sınıf A alanda gerçekleştirilmelidir.

28. Üretim başlamadan önce, sterilize ekipmanın ve sarf malzemelerinin (boru sistemi, sterilize filtreler ve sızdırmaz sıvı yolu için steril kapalı ve sızdırmaz flakonlar) kurulumu aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

Dokümantasyon

29. Radyofarmasötiklerin üretimi ile ilgili tüm dokümanlar, yazılı prosedürler uyarınca hazırlanmalı, incelenmeli, onaylanmalı ve dağıtılmalıdır.

30. Ham maddeler, etiketleme ve ambalaj malzemeleri, kritik ara ürünler ve bitmiş radyofarmasötiklere yönelik spesifikasyonlar belirlenmeli ve belgelenmelidir. Üretim prosesinde kullanılan, proses destekleri, contalar, steril filtrasyon kitleri gibi kalite üzerinde kritik etkiye sahip olabilecek diğer kritik öğeler için de spesifikasyonların bulunması gerekmektedir.

31. Serbest bırakma ve raf ömrü spesifikasyonları da dahil olmak üzere, radyofarmasötikler için kabul kriterleri belirlenmelidir (örn., izotopun kimyasal tanımı, radyoaktivite konsantrasyonu, saflık ve spesifik aktivite).

32. Ana ekipmanların kullanımı, temizliği, sanitizasyonu veya sterilizasyonu ve bakımına ilişkin kayıtlarda, tarih, saat ve aktivitelerde çalışan personelin imzalarının yanı sıra, uygun olduğunda seri numarası ve ürün ismi de yer almalıdır.

33. Kayıtlar 3 yıl boyunca saklanmalıdır.

Üretim

34. Radyoaktif çapraz kontaminasyonu veya karışmayı önlemek için aynı zamanda aynı çalışma alanında (örn, sıcak hücre, LAF birimi) farklı radyoaktif ürünlerin üretiminden kaçınılmalıdır.

35. Ek 9 uyarınca gerçekleştirilmesi gereken bilgisayarlı sistemlerin validasyonu da dahil olmak üzere, validasyon çalışmalarına özellikle dikkat edilmelidir. Yeni üretim prosesleri geriye dönük olarak valide edilmelidir.

36. Kritik parametreler normal olarak validasyon sırasında veya öncesinde belirlenmeli ve tekrarlanabilir çalışma için gereken aralıklar tanımlanmalıdır.

37. Radyasyon koruması ve filtre sterilitesinin bakım ihtiyacı göz önünde tutularak, aseptik olarak doldurulan ürünler için membran filtrenin bütünlük testi gerçekleştirilmelidir.

38. Radyasyon maruziyeti sebebiyle, primer kap üzerinde gerçekleştirilen etiketleme işlemlerinin çoğunun üretim öncesinde yapılması kabul edilmektedir. Bu prosedürün steriliteyi tehlikeye atmadığı veya dolu flakonun görsel kontrolünü engellemediği sürece, steril boş flakonlara dolum öncesinde kısmi bilgilerin bulunduğu etiket yapıştırılabilir.

Kalite Kontrol

39. Bazı radyofarmasötiklerin, tüm kimyasal ve mikrobiyoloji testleri tamamlanmadan önce seri dokümantasyonu değerlendirilerek dağıtılması ve kullanılması gerekebilir. Radyofarmasötik ürün serbest bırakma işlemi, iki veya daha fazla aşamada, analitik testlerin tümü tamamlanmadan önce ve sonra gerçekleştirilebilir:

- a) Karantina statüsündeki radyofarmasötik ürünün klinik departmana gönderilmesine izin verilmeden önce, şimdiye kadar gerçekleştirilmiş analitik testleri ve üretim koşullarını kapsaması gereken seri işleme kayıtlarının, atanmış bir kişi tarafından değerlendirilmesi.
- b) Normal prosedür sapmalarının tamamının belgelendirildiğinden, doğrulandığından ve mesul müdür tarafından verilen belgeli sertifikasyon öncesinde uygun şekilde serbest bırakıldığından emin olunmasını sağlayan nihai analitik verilerin incelenmesi. Ürün kullanımından önce bazı testlerin sonuçlanmadığı durumlarda, mesul müdür kullanım öncesinde ilacı şartlı olarak onaylamalı ve tüm test sonuçları elde edildikten sonra ürüne nihai onay vermelidir.

40. Birçok radyofarmasötiğin kısa bir zaman dilimi içinde kullanılması amaçlandığından, radyoaktif raf ömrü ile ilgili geçerlilik periyodu açıkça belirtilmelidir.

41. Uzun yarılanma ömrüne sahip radyonüklit içeren radyofarmasötiklerin serbest bırakılmadan ve mesul müdür tarafından onaylanmadan önce ilgili tüm kabul kriterlerini karşıladığının gösterilmesi için test edilmesi gerekmektedir.

42. Test gerçekleştirilmeden önce, numuneler yeterli radyoaktivite kaybına uğramaları için saklanabilir. Sterilite de dahil olmak üzere tüm testler mümkün olduğunda çabuk gerçekleştirilmelidir.

43. Seri serbest bırakılmadan önce göz önde bulundurulması gereken, üretim ve analitik verilerin değerlendirilmesi konusunu ayrıntılı biçimde açıklayan yazılı bir prosedür bulunmalıdır.

44. Kabul kriterlerini karşılamayan ürünler reddedilmelidir. Materyal tekrar işlendiğinde, önceden belirlenen prosedürler izlenmelidir ve bitmiş ürün serbest bırakılmadan önce kabul kriterlerini karşılamalıdır. Geri gönderilen ürünler tekrar işlenmemeli ve radyoaktif atık olarak saklanmalıdır.

45. Sevkiyat sonrasında ve son kullanma tarihinden önce, tatmin edici olmayan test sonuçları (spesifikasyon dışı) elde edildiğinde, mesul müdürün alması gereken önlemler bir prosedür ile

tanımlanmalıdır. Bu tip olaylar, sonraki olayları engellemek üzere alınan ilgili düzeltici ve koruyucu önlemleri de içerecek şekilde incelenmelidir. Bu proses belgelendirilmelidir.

46. Gerekli takdirde, klinikteki sorumlu kişilere bilgi verilmelidir. Bunu kolaylaştırmak adına, radyofarmasötikler için bir izleme sistemi uygulanmalıdır.

47. Başlangıç materyallerinin kalitesinin doğrulanması için bir sistem kullanılmalıdır. Tedarikçi onayında, materyalin tutarlı olarak spesifikasyonları karşıladığı konusunda uygun güvence sağlayan bir değerlendirme de bulunmalıdır. Başlangıç materyalleri, ambalaj malzemeleri ve kritik proses destekleri onaylı tedarikçilerden satın alınmalıdır.

Referans ve Saklama Numuneleri

48. Radyofarmasötikler için, aksi risk yönetimi ile doğrulanmadığı sürece, her bir formüle edilmiş yarı mamul ürün serisine ait yeterli miktarda numune, bitmiş tıbbi ürünün son kullanma süresi geçtikten sonra en az 6 ay boyunca saklanmalıdır.

49. Üretim prosesinde kullanılan çözücüler, gazlar veya su dışındaki diğer tüm başlangıç materyalleri numuneleri, ürün serbest bırakıldıktan sonra en az 2 yıl boyunca saklanmalıdır. İlgili spesifikasyonda materyalin stabilite periyodunun daha kısa olması durumunda, bu periyot kısaltılabilir.

50. Ayrı ayrı veya az miktarda üretilen başlangıç materyalleri ve ürünlerden numune alma ve saklama konusunda veya saklamaları sırasında özel problemler oluşması durumunda, Bakanlık ile anlaşma sağlanarak başka koşullar da tanımlanabilir.

Dağıtım

51. Radyofarmasötikler için, tüm uygun test sonuçlarının elde edilmeden önce, bitmiş ürünün kontrollü koşullarda dağıtımı; alıcı enstitüdeki belirlenmiş kişi tarafından ürüne dair tatmin edici test sonuçlarının alındığı ve değerlendirildiği verisi ile desteklenerek, kabul edilebilir.

10. Sözlük

Hazırlama: Kitlerin, bir hastane dahilinde jeneratörlerden veya radyoaktif prekürsörlerden elde edilen radyonüklit ile işlenmesi ve radyo etiketlenmesi.

Üretim: İlaç aktif maddesi ve başlangıç maddelerinden radyofarmasötiklerin üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması ve dağıtımı.

Sıcak hücreler: Radyoaktif materyallerin üretimi ve işlenmesine yönelik korumalı çalışma istasyonları. Sıcak hücrelerin bir izolatör olarak tasarlanması gerekmemektedir.

EK 4

MEDİKAL GAZLARIN İMALATI

PRENSİP

23 Ekim 2003/25268 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği ve 30 Haziran 2004/25508 Sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair yönetmelikte yer alan “beşeri tıbbi ürün” tanımını karşılayan gazlar, üretim sırasındaki gereklilikler de dahil olmak üzere, bu kılavuza tabidir. Bu sebeple, bu ek etkin madde gazlarının ve tıbbi gazların üretimi ile ilgilidir.

Normal olarak gazın üretim ve saflaştırma adımları “etkin maddelerin üretimi” alanına aittir. Gazlar bu tip kullanıma yönelik olarak, farmasötik alana ilk gaz deposundan gelir.

Etkin madde gazlarının üretimi, bu kılavuzun (Bölüm 2) temel gerekliliklerine, bu ekin uygun kısmına ve ilgili olduğu takdirde diğer eklere uygun olmalıdır.

Tıbbi gazların üretimi, bu kılavuzun (Bölüm 1) temel gerekliliklerine, bu ekin ilgili bölümüne ve geçerli durumlarda kılavuzun diğer eklerine uygun olmalıdır.

Etkin madde ile tıbbi ürün üretimi arasında gazlara yönelik ara saklama adımının mümkün olmadığı bazı istisnai sürekli proseslerde, tüm prosesin (etkin madde üretiminde kullanılan başlangıç maddelerinden bitmiş tıbbi ürüne kadar) farmasötik alana ait olduğu düşünülmelidir.

Hastanelerdeki tıbbi gazların üretimi ve kullanımı bu ek kapsamına girmemektedir. Ancak, bu ekin ilgili bölümleri bu tip faaliyetler için bir dayanak teşkil edebilir.

ETKİN MADDE GAZLARININ ÜRETİMİ

Etkin madde gazları kimyasal sentez ile veya gerektiği takdirde saflaştırma adımını takiben doğal kaynaklardan (örn. bir hava ayrıştırma tesisi) elde edilebilir.

1.Etkin madde gazlarının üretimine yönelik bu iki yöntem ile ilgili proseslerin Bölüm 2'ye uygun olması gerekmektedir. Bununla birlikte:

- (a) etkin madde üretiminde kullanılan başlangıç maddelerine yönelik gereklilikler (Bölüm 2, Kısım 7) hava ayrıştırılması ile elde edilen etkin madde gazlarının üretimi için geçerli değildir (ancak, üretici, ortam havasının kalitesinin belirlenen proses için uygun olduğundan ve ortam havasının kalitesindeki değişikliklerin etkin madde gazının kalitesini etkilemediğinden emin olmalıdır).
- (b) İlk stabilite çalışmaları bibliyografik verilerle değiştirildiği takdirde, saklama koşullarının ve son kullanma/re-test tarihlerinin doğrulanması (Bölüm 2, Kısım 11.6) için kullanılan, devam etmekte olan stabilite çalışmaları ile ilgili gereklilikler (Bölüm 2, Kısım 11.5) uygulanmaz; ve
- (c) Aksi belirtilmediği sürece, rezerve/saklama numuneleri ile ilgili gereklilikler (Bölüm 2 Kısım 11.7) etkin madde gazları için uygulanamaz.

2. Sürekli bir proses ile üretilen etkin madde gazları (örn. havanın ayrıştırılması) devamlı kalite açısından izlenmelidir. Bu izlemenin sonuçları, eğilim değerlendirmesi yapmaya izin verecek bir biçimde tutulmalıdır.

3. Buna ek olarak:

- (a) bulk etkin madde gazlarının transferi ve dağıtımı, aşağıda tıbbi gazlar için belirtilen gerekliliklere uygun olmalıdır (bu ekte yer alan bölüm 19 ila 21);
- (b) etkin madde gazlarının tüplere veya mobil kriyojenik kaplara dolumu, aşağıda tıbbi gazlar için belirtilen gerekliliklerin yanı sıra (bu ekte yer alan bölüm 22 ila 37) Bölüm 2 Kısım 9'a da uygun olmalıdır.

TIBBİ GAZLARIN ÜRETİMİ

Tıbbi gazların üretimi genellikle kapalı ekipmanlarda gerçekleştirilmektedir. Bu sebeple, ürünün çevresel kontaminasyon riski çok düşüktür. Ancak, özellikle kapların tekrar kullanımından kaynaklı kontaminasyon riskleri (veya diğer gazlar ile çapraz kontaminasyon) doğabilir.

4. Tüpler için geçerli olan gereklilikler aynı zamanda tüp grupları için de geçerlidir (kapalı depolama ve nakliye haricinde).

Personel

5. Tıbbi gazların üretimi ve dağıtımında görev alan tüm personel, özellikle bu tip ürünlere yönelik uygun İİU eğitimi almalıdır. Bu ürünlerin kritik önem taşıyan özelliklerinin ve hastalara ilişkin potansiyel tehlikelerinin farkında olmalıdırlar. Eğitim programları tankları taşıyan kamyon şoförlerini de kapsamalıdır.

6. Tıbbi gazların kalitesini etkileyebilecek diğer sözleşmeli hizmet alınan personelin de (tüplerin veya vanaların bakımından sorumlu personel gibi) uygun şekilde eğitilmesi gerekmektedir.

Tesisler ve Ekipmanlar

Tesisler

7. Tüpler ve mobil kriyojenik kaplar tıbbi olmayan gazlardan ayrı alanlarda kontrol edilmeli, hazırlanmalı, doldurulmalı ve saklanmalıdır ve bu alanlar arasında herhangi bir tüp/ kriyojenik mobil kap değişimi olmamalıdır. Ancak, tıbbi gazların spesifikasyonlarına uyan ve üretim çalışmaları İİU standartlarına göre gerçekleştirilen diğer gazların, aynı alanlarda kontrol edilmesi, hazırlanması, doldurulması ve saklanması kabul edilebilir.

8. Tesislerde herhangi bir karışma riskinin önlenmesi amacıyla üretim, test ve saklama çalışmaları için yeterli alan sağlanması gerekmektedir. Tesisler aşağıdaki hususları sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır:

- (a) farklı gazlar için ayrı ayrı işaretlenmiş alanlar;
- (b) prosesin farklı aşamalarında tüplerin/mobil kriyojenik kapların net bir biçimde tanımlanması ve ayrılması (örn. "kontrol bekleniyor", "dolum bekleniyor", "karantina",

“onaylandı”, “reddedildi”, “hazırlanan sevkiyatlar”).

Bu çeşitli ayırma düzeylerinin elde edilmesine ilişkin yöntem, genel çalışmanın yapısına, kapsamına ve karmaşıklığına bağlı olacaktır. İşaretlenmiş zemin alanları, bölmeler, bariyerler, işaretler, etiketler ve diğer uygun araçlar kullanılabilir.

9. Sınıflandırma veya bakım sonrasında boş tüpler/ev tipi kriyojenik kaplar ve dolu tüpler/ev tipi kriyojenik kaplar, üzerleri örtülüp olumsuz hava koşullarından korunarak saklanmalıdır. Dolu tüpler/mobil kriyojenik kaplar, temiz ve kullanılacakları ortama uygun bir durumda teslim edilecek şekilde saklanmalıdır.

10. Varsa, spesifik saklama koşulları hakkında Bakanlığa bilgi sunulmalıdır (örn. faz ayrışmasının dondurma sırasında oluştuğu gaz karışımları için).

Ekipman

11. Ekipmanlar doğru kaba doğru gazın doldurulmasının sağlanacağı şekilde tasarlanmalıdır. Farklı gazları taşıyan boru hatları arasında çapraz bağlantılar bulunmamalıdır. Çapraz bağlantı gerekli olduğu takdirde (örn. karışımlara yönelik dolum ekipmanları), kalifikasyon ile farklı gazlar arasında çapraz kontaminasyon riski bulunmadığı gösterilmelidir. Buna ek olarak, manifoldlara spesifik bağlantılar takılmalıdır. Bu bağlantılar ulusal veya uluslararası standartlara uygun olabilir. Tesis, aynı anda farklı standartları karşılayan bağlantıların kullanımı ve bazı spesifik dolum bağlantı sistemlerine bypass uygulamak için bazı durumlarda adaptör kullanılması ihtiyacı bakımından dikkatlice kontrol edilmelidir.

12. Tanklar ve tankerler tek ve belirli kalitede gaza tahsis edilmelidir. Ancak, tıbbi olmayan gazların kalitesi en azından tıbbi gazın kalitesine eşitse ve İİU standartları korunuyorsa, tıbbi gazlar tıbbi olmayan gazlar ile aynı tanklarda, ara saklama için kullanılan kaplarda veya tankerlerde saklanabilir veya taşınabilir. Bu durumda, kalite risk yönetimi gerçekleştirilmeli ve belgelenmelidir.

13. Tıbbi ve tıbbi olmayan gaz manifoldlarına gaz sağlayan ortak sistemlere, yalnızca tıbbi olmayan gaz hattından tıbbi gaz hattına geri akışı önleyen valide edilmiş bir yöntem bulunduğu takdirde izin verilmektedir.

14. Dolum manifoldları tek bir tıbbi gaz veya belirtilen tıbbi gaz karışımı için ayrılmalıdır. Bazı istisnai durumlarda, bu durumun doğrulanması ve kontrol altında gerçekleştirilmesi kaydıyla, tıbbi gazlara tahsis edilmiş manifoldlarda diğer tıbbi amaçlara yönelik gazların dolumu yapılabilmektedir. Bu tip durumlarda, tıbbi olmayan gazın kalitesinin en azından tıbbi gaz için gereken kaliteye eşit olması ve İİU standartlarının korunması gerekmektedir. Dolum daha sonra kampanyalar ile gerçekleştirilmelidir.

15. Ekipmanların bakım ve onarım çalışmaları (temizlik ve arındırma dahil) tıbbi gazların kalitesini olumsuz yönde etkilememelidir. Özellikle, sistemin bütünlüğünün bozulması da dahil olmak üzere, onarım ve bakım çalışmaları sonrasında alınması gereken önlemler prosedürler ile tanımlanmalıdır. Ekipman kullanım için serbest bırakılmadan önce, ekipmanın bitmiş ürünün kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek kontaminasyon içermediğinin özellikle kanıtlanması gerekmektedir. Kayıtlar tutulmalıdır.

16. Bir tanker tıbbi gaz hizmetine geri döndüğünde (madde 12'de belirtilen koşullarda tıbbi

olmayan gaz taşındıktan sonra veya bir bakım çalışmasından sonra) alınacak önlemler bir prosedür ile tanımlanmalıdır. Buna analitik testler de dahil edilmelidir.

Dokümantasyon

17. Her bir tüpe/mobil kriyojenik kaplara yönelik kayıtlarda yer alan veriler ile, doldurulan her kabın ilgili dolum çalışmalarının önemli aşamalarına kadar izlenebilmesi sağlanmalıdır. Aşağıdaki bilgilerin uygun şekilde girilmesi gerekmektedir:

- (a) ürün adı;
- (b) seri numarası;
- (c) dolum faaliyetinin tarihi ve zamanı;
- (d) her bir önemli adımı (hat temizliği, mal kabul, dolum öncesi hazırlama, dolum, vb.) gerçekleştiren kişinin/kişilerin kimlik bilgileri;
- (e) durum da dahil olmak üzere, madde 22’de belirtilen dolum çalışmalarında kullanılan gaz/gazlara ilişkin seri referansı/referansları;
- (f) kullanılan ekipmanlar (örn. dolum manifoldu);
- (g) her bir tanımlama referansı ve su kapasitesi de dahil olmak üzere, dolum öncesinde tüplerin/mobil kriyojenik kapların miktarı;
- (h) gerçekleştirilen dolum öncesi faaliyetler (bkz. madde 30);
- (i) standart koşullarda doğru dolumu sağlamak için gereken temel parametreler;
- (j) tüplerin/mobil kriyojenik kapların dolumundan emin olmak için gerçekleştirilen uygun kontrollerin sonuçları;
- (k) seri etiketine ait bir numune;
- (l) bitmiş ürün spesifikasyonu ve kalite kontrol testlerinin sonuçları (test ekipmanının kalibrasyon durumu referansı da dahil);
- (m) tanıma referansları ve reddetme sebepleri ile birlikte, reddedilen tüplerin/mobil kriyojenik kapların miktarı;
- (n) problemlerin veya olağandışı durumların ayrıntıları ve dolum talimatı sapmalarına ilişkin imzalı onay; ve
- (o) mesul müdürün sertifikasyonu, imzası ve tarih.

18. Hastane tanklarına dağıtılması amaçlanan her bir gaz serisinin kaydı tutulmalıdır. Bu kayıtlarda, uygun olduğu takdirde, aşağıdakiler yer almalıdır :

- (a) ürün adı;
- (b) seri numarası;
- (c) serinin sertifikasyonunun yapıldığı tanka (tankere) ilişkin kimlik (ID) referansı;
- (d) dolum çalışmasının tarihi ve zamanı;
- (e) tank (tanker) dolumunu gerçekleştiren kişinin/kişilerin kimliği (ID’ si).
- (f) kaynak tankerin (tankın) referansı, kaynak gaz referansı (geçerli olduğu takdirde);
- (g) dolum çalışmaları ile ilgili ayrıntılar;
- (h) bitmiş ürün spesifikasyonu ve kalite kontrol testinin sonuçları (test ekipmanının kalibrasyon durumuna ilişkin referans da dahil);
- (i) problemlerin veya olağandışı durumların ayrıntıları ve dolum talimatı sapmalarına ilişkin imzalı onay; ve
- (j) mesul müdürüm sertifikasyon beyanı, imzası ve tarih.

Üretim

Kriyojenik ve sıvılaştırılmış gazın transferi ve dağıtımı

19. Transfer öncesi kontroller de dahil olmak üzere, kriyojenik veya sıvılaştırılmış gazın primer depodan transferi, kontaminasyon olasılığını ortadan kaldırmak için tasarlanmış valide edilmiş prosedürlere uygun olmalıdır. Transfer hatlarına tek yönlü vanalar ve diğer uygun alternatifler takılmalıdır. Esnek bağlantılar, bağlama hortumları ve bağlantı parçaları kullanım öncesinde ilgili gaz ile temizlenmelidir.

20. Tankların ve tankerlerin dolumu için kullanılan transfer hortumlarına ürüne özel bağlantı parçaları takılmalıdır. Aynı gazlara tahsis edilmemiş tankların ve tankerlerin bağlanmasına izin veren adaptörlerin kullanımı uygun şekilde kontrol edilmelidir.

21. Numunenin; dağıtılan gazın kalitesinin kabul edilebilir olduğundan emin olmak için test edilmesi şartıyla, aynı tanımlı kaliteye sahip gazı içeren tanklara gaz eklemesi yapılabilir. Bu numune, dağıtılacak gazdan veya dağıtım sonrasında ekleme yapılan tanktan alınabilir.

Not: Müşterinin tesislerinde müşteriler tarafından tutulan tankların dolumu için madde 42'deki spesifik düzenlemelere bakınız.

Tüp ve mobil kriyojenik kapların dolumu ve etiketlenmesi

22. Tüp ve mobil kriyojenik kapları doldurmadan önce, bir gaz serisi/serileri belirlenmeli, spesifikasyonlar uyarınca kontrol edilmeli ve dolumu onaylanmalıdır.

23. 'Prensip' bölümünde bahsedilen sürekli proseslerin söz konusu olması halinde, gazın spesifikasyonlara uygunluğunu sağlamak için yeterli proses kontrolü olmalıdır.

24. Tüpler, mobil kriyojenik kaplar ve vanalar uygun teknik spesifikasyonları karşılamalıdır. Bunlar tek bir tıbbi gaza veya belirtilen tıbbi gaz karışımına özel olmalıdır. Tüpler, ilgili standartlara göre renklerle kodlanmalıdır. Kontaminasyona karşı yeterli koruma sağlamaları için, tercihen tek yönlü mekanizmaya sahip minimum basınç tutma vanalarına uygun olmalıdırlar.

25. Tüpler, mobil kriyojenik kaplar ve vanalar, üretimde ilk kez kullanılmadan önce kontrol edilmeli ve uygun şekilde bakımı yapılmalıdır. CE işaretli tıbbi cihazlar kullanıldığında, bunların bakımı tıbbi cihaz üreticisinin talimatlarına göre yapılmalıdır.

26. Kontroller ve bakım işlemleri tıbbi ürünün kalitesini ve güvenliğini etkilememelidir. Tüpler üzerinde gerçekleştirilen hidrostatik basınç testi için kullanılan su en azından içme suyu kalitesinde olmalıdır.

27. Tüplerin suyla veya diğer kontaminantlarla kontamine olmadığından emin olmak için, vanalar takılmadan önce, kontroller ve bakım işlemlerinin bir parçası olarak tüpler iç kısma ilişkin bir görsel incelemeye tabi tutulmalıdır.

Bu, şu durumlarda yapılmalıdır:

- yeni olduklarında ve tıbbi gaz hizmetine ilk olarak sunulduklarında;
- vana çıkarıldığında gerçekleştirilen hidrostatik basınç testi veya eşdeğer testin ardından;

- vana değiştirildiğinde.

Vana takıldıktan sonra, tüpün kontaminasyonunu önlemek için kapalı tutulmalıdır. Tüpün iç kısmının durumuyla ilgili herhangi bir şüphe varsa, tüpün kontamine olmadığından emin olmak için vana çıkarılmalı ve tüpün içi incelenmelidir.

28. Tüpler, mobil kriyojenik kaplar ve vanaların bakımı ve onarımı, tıbbi ürün üreticisinin sorumluluğundadır. Bu işlemler fason olarak yaptırılacaksa, onaylı taşeronlar tarafından yapılmalı ve teknik anlaşmalar içeren sözleşmeler oluşturulmalıdır. Uygun standartların korunduğundan emin olmak için taşeronlar denetlenmelidir.

29. Tüplerin, mobil kriyojenik kaplar ve vanaların izlenebilirliğini sağlamaya yönelik bir sistem olmalıdır.

30. Dolum öncesinde yapılacak kontroller aşağıdakileri içermelidir:

(a) tüpler söz konusu olduğunda, her bir tüpte pozitif artık basınç bulunduğundan emin olunması için, tanımlı prosedüre göre gerçekleştirilen bir kontrol;

- tüpe, bir minimum basınç tutma vanası takılmışsa, pozitif bir artık basınç bulunduğunu gösteren herhangi bir sinyal olmadığında, vananın doğru şekilde işleyip işlemediği kontrol edilmeli ve vananın düzgün şekilde işlemediği görülürse tüp bakıma gönderilmelidir,
- tüpte minimum basınç tutma vanası yoksa, pozitif artık basınç olmadığında, suyla veya diğer kontaminantlarla kontamine olmadığından emin olmak için tüp ek ölçümler için kenara ayrılmalıdır; bu ek ölçümlerde iç kısma ilişkin görsel inceleme ve ardından valide edilmiş bir yöntem kullanılarak yapılan temizlik yer alabilir;

(b) önceki seri etiketlerinin çıkarıldığından emin olmak için yapılan bir kontrol;

(c) zarar görmüş ürün etiketlerinin çıkarılıp değiştirildiğine yönelik bir kontrol;

(d) her bir tüp, mobil kriyojenik kap ve vananın ezilme, ark yanığı, çökme, diğer hasarlar ve yağ veya gres yağı ile kontaminasyon bakımından tabi tutulduğu görsel dış kontrol; gerekirse temizleme yapılmalıdır;

(e) tüp veya mobil kriyojenik kap çıkış bağlantısının ilgili gaz için uygun tipte olup olmadığını belirlemeye yönelik bir kontrol;

(f) vana üzerinde gerçekleştirilecek bir sonraki testin tarihine ilişkin bir kontrol (periyodik olarak test edilmesi gereken vanalar için);

(g) ulusal ve uluslararası mevzuatın gerektirdiği testlerin (örn.; tüplere yönelik hidrostatik basınç testi veya eşdeğeri) gerçekleştirildiğinden ve hala geçerli olduğundan emin olmak üzere silindirler veya kriyojenik kaplara yönelik olarak yapılan bir kontrol;

(h) her bir tüpün belirtilen şekilde renklerle kodlanmış olduğunu belirlemeye yönelik bir kontrol (ilgili ulusal/uluslararası standartlara ilişkin renkli kodlama).

31. Dolum işlemleri için bir seri tanımlanmalıdır.

32. Tekrar dolum için gönderilen tüpler, kontaminasyon riskini en aza indirmek amacıyla, önceden hazırlanmış prosedürler doğrultusunda dikkatli bir şekilde doldurulmalıdır. Boşaltma ve/veya arıtma işlemlerini içermesi gereken bu prosedürler valide edilmelidir.

Not: Basınçlı gazlarla ilgili olarak, 15°C'de 200 bar düzeyinde bir dolum basıncı (ve diğer dolum basınçları için eşdeğeri) için 500 ppm h/h değerinde maksimum teorik saflık elde edilmelidir.

33. Tekrar dolun için gönderilen mobil kriyojenik kaplar, kontaminasyon riskini en aza indirmek amacıyla, tanımlı prosedürler doğrultusunda dikkatli bir şekilde hazırlanmalıdır. Özellikle, artık basınca sahip olmayan mobil kaplar valide edilmiş bir yöntem kullanılarak hazırlanmalıdır.

34. Her bir tüpün/mobil kriyojenik kabın uygun şekilde doldurulmasını sağlamaya yönelik uygun kontroller olmalıdır.

35. Doldurulan her bir tüp, açıldığını belli eden kapak takılmadan önce uygun bir yöntem kullanılarak sızdırma testine tabi tutulmalıdır (bkz. madde 36). Bu test yöntemi vana çıkışına herhangi bir kontaminantın girmesine neden olmamalıdır ve geçerli olduğu takdirde, kalite numunesi alındıktan sonra uygulanmalıdır.

36. Doludundan sonra, çıkışların kontamine olmasını önlemek amacıyla tüp vanalarına kapak takılmalıdır. Tüpler ve mobil kriyojenik kaplarda açıldığını belli eden kapaklar bulunmalıdır.

37. Her bir tüp veya mobil kriyojenik kap etiketlenmelidir. Seri numarası ve son kullanma tarihi ayrı bir etikette bulunabilir.

38. İki veya daha fazla farklı gaz karıştırılarak üretilen tıbbi gazlar söz konusu olduğunda (dolun veya tüplere doğrudan aktarılmadan önce hat içi); tüm tüplerde gazların doğru şekilde karıştırıldığından ve bu karışımın homojen olduğundan emin olmak için karıştırma prosesi valide edilmelidir.

Kalite Kontrol

39. Her bir tıbbi gaz serisi (tüpler, mobil kriyojenik kaplar, hastane tankları) belirlenmiş gaz spesifikasyonlarına göre test edilmeli ve onaylanmalıdır.

40. Tüpler açısından gerçekleştirilecek olan numune alma planı ve analiz aşağıdaki gerekliliklere uygun olmalıdır.

(a) Çoklu tüp manifoldu aracılığıyla tüplere doldurulan tek bir tıbbi gaz söz konusu olduğunda, manifolddaki tüpler her değiştirildiğinde, her bir manifold dolun döngüsünde en az bir tüpten alınan gaz tanıma testi ve miktar tayinine tabi tutulmalıdır.

(b) Tüplere bir seferde tek bir tıbbi gaz doldurulması durumunda, her bir kesintisiz dolun döngüsünde en az bir tüpten alınan gaz tanıma testi ve miktar tayinine tabi tutulmalıdır. Aynı personel, ekipman ve doldurulacak olan aynı gaz serisi kullanılarak tek vardiyada yapılan üretim kesintisiz dolun döngüsüne bir örnektir.

(c) Bir tıbbi gazın iki veya daha fazla gazın aynı manifolddan alınan bir tüpte karıştırılmasıyla üretilmesi durumunda, her bir tüpten alınan gazın miktar tayini yapılmalı ve bileşimindeki gazlar için tanıma testine tabi tutulmalıdır. Yardımcı maddeler varsa, manifold dolun döngüsü (veya bir seferde doldurulan tüpler söz konusu olduğunda, kesintisiz dolun döngüsü) başına bir tüp üzerinde tanıma testi gerçekleştirilmelidir. Valide edilmiş otomatik dolun sistemi söz konusuysa, daha az sayıda tüp test edilebilir.

(d) Doldurulacak karışıma ilişkin sürekli hat içi test gerçekleştirilirse, önceden karıştırılmış gazlar için tekli gazlarla aynı prensipler izlenmelidir.

Doldurulacak karışıma ilişkin herhangi bir sürekli hat içi test yoksa, önceden karıştırılmış gazlar için gazların tüplerde karıştırılmasıyla üretilen tıbbi gazlarla aynı prensip izlenmelidir.

Aksi belirtilmedikçe, nem içeriği testi gerçekleştirilmelidir.

En azından eşdeğer düzeyde kalite güvence sunan diğer numune alma ve test prosedürleri doğrulanabilir.

41. Mobil kriyojenik kaplara ilişkin nihai test, her bir kaba ilişkin bir miktar tayini ve tanıma testi içermelidir. Serilerle test, yalnızca tekrar dolumdan önce her bir küvette kalan gazın kritik özelliklerinin korunduğu gösterildiği takdirde gerçekleştirilmelidir.

42. Teslimatın yanında tankerin içindekilere ilişkin bir analiz sertifikasının da bulunması şartıyla, özel tankerlerden yerinde doldurulan, müşteriler tarafından saklanan kriyojenik kaplardan (hastane tankları veya ev tipi kriyojenik kaplar) dolumdan sonra numune alınması gerekli değildir. Bununla birlikte, kaplardaki gaza ilişkin spesifikasyonun başarılı tekrar dolumlarda korunduğu gösterilmelidir.

43. Aksi belirtilmedikçe, referans ve saklama numuneleri gerekli değildir.

44. İlk stabilite çalışmalarının bibliyografik verilerle değiştirilmesi halinde, devam eden stabilite çalışmaları gerekmemektedir.

Ambalajlanmış gazların nakliyesi

45. Doldurulmuş gaz tüpleri ve ev tipi kriyojenik kaplar nakliye sırasında korunmalıdır, böylece, müşterilere kullanılacakları ortama uygun şekilde temiz olarak dağıtılmalıdır.

SÖZLÜK

Etkin madde olarak gaz

Bir tıbbi ürün için etkin madde olarak tasarlanan herhangi bir gaz.

Hava ayrıştırması

Atmosferik havanın, kriyojenik sıcaklıklarda fraksiyonel distilasyon kullanılarak kendisini oluşturan gazlara ayrışması.

Basıncı gaz

Nakliye için basınç altında ambalajlandığında, -50°C üzerindeki tüm sıcaklıklarda tamamen gaz niteliğinde olan gaz.

Kap

Kriyojenik kap (tank, tanker veya başka bir mobil kriyojenik kap tipi), tüp, tüp grubu veya gazla doğrudan temas eden diğer ambalajlar.

Kriyojenik gaz

-150°C'nin altındaki sıcaklıklarda 1.013 barda sıvılaştıran bir gaz.

Tüp

Sıkıştırılmış, sıvılaştırılmış veya çözülmüş gaz için genellikle silindirik şekilde olan, atmosfer basıncı ve oda sıcaklığında eş zamanlı gaz akışını düzenlemeye yönelik bir cihaza sahip kap.

Tüp grubu

Birlikte bağlanan, bir manifold ile birleştirilen ve tek bir birim olarak nakledilen ve kullanılan tüp grubudur.

Boşaltmak

Vakumlu bir sistem kullanarak, artık gazı bir kaptan / sistemden 1.013 bar basınç değerinden düşüğe çekmek.

Gaz

1.013 bar ve +20°C koşulunda tamamen gaz niteliğinde olan veya +50°C'de 3 barı aşan bir buhar basıncına sahip herhangi bir madde.

Evde kullanıma yönelik kriyojenik küvet

Hastanın evinde sıvı oksijeni tutmak ve gazlı oksijeni dağıtmak üzere tasarlanmış mobil kriyojenik kap.

Hidrostatik basınç testi

Test, basınçlı kapların kabın tasarlanan basıncına kadar basınca dayanabildiğinden emin olmak için, ulusal veya uluslararası mevzuatlar uyarınca gerçekleştirilir.

Sıvılaştırılmış gaz

-50°C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta, nakliye için ambalajlandığında kısmen sıvı (veya katı) olan bir gazdır.

Manifold

Bir veya birden fazla gaz kabının aynı anda boşaltılması ve doldurulması için tasarlanmış ekipman veya cihazdır.

Maksimum teorik artık safsızlık

Dolum öncesinde tüpün ön işleme prosesinden kalan olası bir geri akış kaynaklı gaz safsızlıktır. Maksimum teorik artık safsızlığın hesaplanması, yalnızca basınçlı gazlar için gereklidir ve gazların ideal gaz olarak davrandığı kabul edilir.

Tıbbi gaz

Tıbbi ürün olarak sınıflandırılan bir gaz veya gaz karışımıdır.

Minimum basınç tutma vanası

Kullanım sonrasında tüpün dahili kontaminasyonunu önlemek için atmosfer basıncının üzerinde pozitif bir basıncı korunmasını sağlayan tüp vanasıdır.

Mobil kriyojenik kap

İçeriği sıvı halde tutmak için tasarlanmış hareketli, termal yalıtıma sahip kap. Ekte, bu terim tankerleri kapsamamaktadır.

Tek yönlü vana

Yalnızca tek yönde akışa izin veren vanadır.

Arındırma

Bir kaptaki / sistemdeki artık gazın, ilk önce basıncının artırılıp, sonra 1.013 bar basınca düşürülerek arındırılmasıdır.

Tank

Sıvılaştırılmış gaz veya kriyojenik gazın saklanması için tasarlanmış statik, termal yalıtımlı kaptır. Bunlara “Sabit kriyojenik kaplar” da denmektedir.

Tanker

Ekte, sıvılaştırılmış veya kriyojenik gazın nakliyesine yönelik araca monte edilmiş termal yalıtımlı kaptır.

Vana

Kapların açılıp kapatılmasına yönelik cihaz.

Havalandırma

Kabı /sistemi atmosfere açarak kaptaki / sistemdeki artık gazın basıncını 1.013 bar'a kadar düşürerek uzaklaştırma işlemidir.

EK-5

BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ

SÖZLÜK

1. Bitkisel Tıbbi Ürün: Bir ürünün içeriğini oluşturan aktif maddelerden bir veya daha fazlası veya bir veya daha fazla preparat veya bir veya daha fazla sayıda bu tip bitkisel kaynaklı preparatla birleşen bitkisel maddelerdir.

2. Bitkisel Maddeler : Bütün olarak parçalara ayrılmış ya da kesilmiş bitkiler, bitki parçaları, yosunlar, mantarlar, işlenmemiş ve genellikle kuru ve bazen de taze liken. Spesifik numunelere tabi olan eksudalar da bitkisel maddeler olarak değerlendirilirler. Bitkisel maddeler kesin olarak kullanılan bitki parçası ve binominal sisteme göre botanik adı ile tanımlanır.

3. Bitkisel Preparatlar : Bitkisel maddelerin ekstraksiyon, damıtma, ekspersasyon, ayrıştırma, saflaştırma, yoğunlaştırma yada fermentasyon gibi işlemlere tabi tutulmaları sonucunda elde edilmiş müstahzarlar. Bunlar ufalanmış veya toz bitkisel ürünleri, renklendiricileri, özütleri, esansiyel yağları, ekspre içecekleri ve işlenmiş eksudaları kapsamaktadır.

4.İyi Tarım Uygulamaları: 08.09.2004 tarih ve 25577 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan İyi Tarım Uygulamalarına İlişkin Yönetmelik

Prensip

Genelde kompleks ve değişken yapısından dolayı, bitkisel tıbbi ürünlerin üretiminde başlangıç maddelerinin kontrolü, işleme ve saklama işlemleri özel önem taşımaktadır.

Bitkisel tıbbi ürün1 üretiminde “başlangıç maddesi”, tıbbi bir bitki, bitkisel bir madde veya bitkisel bir preparat3 olabilir. Bitkisel madde uygun kalitede olmalı ve bitkisel preparat/bitkisel tıbbi ürün üreticisi için destekleyici veriler sağlamalıdır. Bitkisel maddenin kalitesinde tutarlılık sağlamak için maddenin tarımsal üretimi hakkında daha detaylı bilgiler

gerekebilir. Tohum seçimi, yetiştirme ve toplama koşulları, bitkisel maddenin kalitesi ile ilgili önemli hususları temsil etmekte olup bitmiş ürünün tutarlılığını etkileyebilir. İyi tarım ve toplama uygulamasına yönelik uygun kalite güvence sistemi oluşturmalıdır. Üretici bitkisel maddenin iyi tarım uygulamaları kriterlerine uygun üretildiğini iyi tarım uygulamaları sertifikası ile belgelendirmelidir. İyi Tarım Uygulamaları Tarım ve Köy İşleri Bakanlığınca 18.9.2004 tarih ve 25577 sayılı Resmi Gazete yayımlanan İyi Tarım Uygulamalarına İlişkin Yönetmelik kapsamında değerlendirilmelidir

İyi Uygulamaların Bitkisel Tıbbi Ürün Üretimine Uygulanmasına Yönelik Açıklayıcı Tablo

Aktivite	İyi Tarım Uygulamalarına İlişkin Yönetmelik	İİU Kılavuzunun II. Kısmı	İİU Kılavuzunun I.Kısmı
Bitki, su yosunu, mantar ve likenlerin yetiştirilmesi ve toplanması ile eksudaların toplanması			
Bitki, su yosunu, mantar, liken ve eksudaların kesilmesi ve kurutulması *			
Bitkiden ekspresyon ve distilasyon **			
Eksüdaların ezilmesi ve işlenmesi bitkilerden ekstraksiyon, bitkisel maddelerin fraksiyonasyonu, saflaştırılması, konsantrasyonu ya da fermentasyonu			
Tıbbi bir ürün olarak, ambalaj dahil, dozaj formuna getirme işlemi			

Açıklayıcı Not:

Bitkisel materyale ilişkin İİU sınıflandırması, üretim ruhsatı sahibi tarafından tatbik edilen kullanım şekline bağlıdır. Materyal, etkin madde, ara mamül ya da bitmiş ürün olarak sınıflandırılabilir. Uygun İİU sınıflandırması uygulanmasını sağlamak tıbbi ürün üreticisinin sorumluluğundadır.

* Üreticiler, bu aşamaların ürünün ruhsatına göre gerçekleştirilmesini sağlamalıdır. Ruhsatında doğrulandığı üzere, bitkisel kaynaklı başlangıç maddelerine yönelik İyi Tarım Uygulamaları standartları, sahada yer alan ilk aşamalar için geçerlidir. İİU, sonraki kesme ve kurutma aşamaları için geçerlidir.

** Bitkilerin sıkılması ve distilasyonu ile ilgili olarak, onaylı spesifikasyonlar dahilinde ürün kalitesini korumak için toplamının ayrılmaz bir parçası olarak bu aktivitelerin gerekli olması durumunda, yetiştirme prosesinin İyi Tarım Uygulamaları ile uyumlu olması koşuluyla, bu işlemlerin sahada gerçekleştirilmesi kabul edilebilir. Bu koşullar istisna olarak görülmeli ve ilgili ruhsat dokümantasyonunda doğrulanmalıdır. İİU ilkelerine göre, sahada yürütülen

aktiviteler için uygun dokümantasyon, kontrol ve validasyon sağlanmalıdır. Bakanlık, uygunluğu sağlamak amacıyla bu aktivitelerin İİU denetimlerini yürütebilir.

Tesisler ve Ekipmanlar

Saklama Alanları

1. Bitkisel maddeler ayrı alanlarda saklanmalıdır. Bu saklama alanları, böcek ya da diğer hayvanların (özellikle kemirgenler) alana girişini önleyecek şekilde donatılmalıdır. Bu tür hayvanların ve bitkisel madde ile alana taşınan mikroorganizmaların yayılmasını, fermentasyon ya da küf büyümesini ve çapraz kontaminasyonu önlemek için etkili önlemler alınmalıdır. Yeni gelen bitkisel maddeleri karantina altına almak için ve onaylanan bitkisel maddeler için farklı kapalı alanlar kullanılmalıdır.
2. Saklama alanı iyi havalandırılmalı ve kaplar serbest hava dolaşımına izin verecek şekilde yerleştirilmelidir.
3. Özellikle toz oluşumunun söz konusu olduğu durumlarda, saklama alanlarının temizliğine ve bakımına ayrıca önem verilmelidir.
4. Bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların saklanması, ışık, nem ya da sıcaklık korumasına ilişkin özel koşullar gerektirebilir; bu durumda söz konusu koşullar sağlanmalı ve izlenmelidir.

Üretim Alanı

5. Toz oluşumunun söz konusu olduğu durumlarda, bitkisel maddeler ve bitkisel preparatlardan numune alımı, bunların tartılması, karıştırılması ve işlenmesi sırasında, temizliği kolaylaştırmak ve çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla toz ekstraksiyonu, ayrılmış özel tesisler gibi özel koşullar oluşturulmalıdır.

Ekipman

6. Ürünü etkileyebilecek madde salımı veya istenmeyen madde absorpsiyonunu önlemek için üretim prosesinde kullanılan ekipman, filtreleme malzemeleri vb. ekstraksiyon çözücüsü ile geçimli olmalıdır.

Dokümantasyon

Başlangıç Maddelerine Yönelik Spesifikasyonlar

7. Bitkisel tıbbi ürün üreticileri, sadece İİU ve ruhsat dosyasına uygun olarak üretilen bitkisel başlangıç maddeleri kullandıklarını garanti etmelidir. Bitkisel tıbbi ürün üreticisi adına veya tarafından gerçekleştirilen bitkisel başlangıç maddesi tedarikçilerine yönelik denetim ile ilgili kapsamlı dokümanlar bulunmalıdır. Etkin maddeye yönelik denetleme çalışmaları, başlangıç maddesinin kalitesi için esastır. Üretici, bitkisel madde/preparat tedarikçilerinin İyi Tarım Uygulamalarına uygun olmasını sağlamalıdır.

8. Kılavuzun (Bölüm 4) temel gerekliliklerinde tanımlı spesifikasyon gerekliliklerini karşılamak için bitkisel maddeler/preparatlara ilişkin dokümantasyon aşağıdakileri içermelidir:

- bitkinin iki terimli (binomial) bilimsel adı (familya, tür, alt tür/çeşit ve bitkinin teşhisini yapan ve bulan kişi yazar (örn. Linnaeus); bitki çeşidi adı ve uygun olan yerde kemotipi sunulmalıdır;
- bitkinin kaynağı ile ilgili ayrıntılar (menşe ülkesi ya da bölgesi ve mümkünse, yetiştirme şekli, toplama zamanı, toplama prosedürleri, kullanılan olası pestisitler, olası radyoaktif kontaminasyon vb.);
- bitkinin kullanılan bölümü/bölgeleri;
- kurutulmuş bir bitki kullanılması durumunda, kurutma sistemi belirtilmelidir;
- bitkisel maddenin tanımı ve bitkisel maddeye ilişkin makro ve mikroskobik inceleme;
- gerektiğinde bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlere yönelik tanıma testleri ya da göstergeleri kapsayan uygun tanıma testleri. Bitkisel maddeye yabancı madde katma/süsbstitüsyon durumları söz konusu olduğunda, özel ayırıcı testler gerekli olmaktadır. Tanıma amacına yönelik olarak özgün bir referans örnek bulunmalıdır.
- Avrupa Farmakopesi'ne göre belirlenen bitkisel maddeye ilişkin su içeriği;
- gerektiğinde bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlerin ya da göstergelerin tayini; Avrupa Farmakopesi yöntemleri veya onların bulunmaması halinde, aksi doğrulanmadıkça, valide edilmiş uygun bir yöntem uyarınca, olası pestisit kontaminasyonunu ve kabul edilebilir sınırları belirlemeye uygun yöntemler;
- gerektiğinde aflatoksinler, diğer mikotoksinler, haşare istilası ve kabul edilen sınırlar dahil olmak üzere mantar ve/veya mikrobiyal kontaminasyon tayinine yönelik testler;
- gerektiğinde toksik metaller ve kontaminantlar ve saflık bozucu maddelere ilişkin testler;
- gerektiğinde yabancı maddelere yönelik testler;
- gerektiğinde bitkisel maddelerle ilgili Avrupa Farmakopesi genel monografi veya bitkisel maddeye özgü monograf uyarınca diğer ek testler.

Mantar/mikrobiyal kontaminasyonu veya istilası azaltmada kullanılan her uygulama belgelenmelidir. Bu durumla ilgili spesifikasyonlar ve prosedürler bulunmalı ve bunlar artıklara ilişkin proses, test ve sınırlarla ilgili ayrıntıları kapsamalıdır.

Proses Talimatları

9. Proses talimatları, bitkisel madde üzerinde gerçekleştirilen temizleme, kurutma, ezme ve eleme gibi farklı işlemleri tanımlamalı ve kurutma süresi ve sıcaklıkları ve kesim boyutu ya da partikül boyutunu kontrol etmek için kullanılan yöntemleri kapsamalıdır.

10. Her bir bitkisel madde kabının herhangi bir safsızlık/süsbstitüsyon ya da metal veya cam parçaları, hayvan parçaları veya dışkıları, taş, kum vb. gibi yabancı maddelerin varlığı veya çürüme ve bozulma belirtileri bakımından dikkatli bir şekilde incelenmesini sağlayan yazılı talimat ve kayıtlar bulunmalıdır.

11. Proses talimatlarında, güvenli eleme ya da yabancı maddeleri uzaklaştırmaya yönelik diğer yöntemler ve onaylı bitkisel maddenin saklanması önceden önce ya da üretimin başlamasından önce temizleme/ bitki maddesinin seçimine yönelik uygun prosedürler de tanımlanmalıdır.

12. Bir bitkisel preparatın üretimine yönelik talimatlar çözücü, zaman ve sıcaklık ekstraksiyonu ile ilgili ayrıntıları, konsantrasyon aşamaları ve kullanılan yöntemlerle ilgili detayları içermelidir.

Kalite Kontrol

Numune Alma

13. Tıbbi bitki/bitkisel maddeler doğada heterojen olarak bulunduğu için, bu maddelerden numune alma işlemi özel deneyimli personel tarafından titizlikle gerçekleştirilmelidir. Her bir seri kendi dokümanı ile tanımlanmalıdır.

14. Özellikle bitkisel maddenin Avrupa Farmakopesi ya da Türk Farmakopesi'nde tanımlı olmadığı durumlarda bitki materyaline ait bir referans numune gereklidir. Tozların kullanıldığı durumlarda işlenmemiş bitki materyali numunesi gerekmektedir.

15. Kalite kontrol personeli, tanıma testlerini gerçekleştirebilmek ve safsızlık, mantar büyümesi, istilası, hammaddenin eşit şekilde dağılmaması gibi durumların varlığını tespit edebilmek için bitkisel maddeler, bitkisel preparatlar ve/veya bitkisel tıbbi ürünler konusunda özel uzmanlık ve tecrübeye sahip olmalıdır.

16. Bitkisel maddenin, bitkisel preparatların ve bitkisel tıbbi ürünlerin kalitesi ve kimliği, güncel Avrupa Farmakopesi bitkisel tıbbi ürün ve geleneksel bitkisel tıbbi ürün kalite ve spesifikasyonları ile diğer ilgili farmakope monograflarına göre tarif edilmelidir.

EK – 6

BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN ÖRNEK ALINMASI

Prensip

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

Not:

İİU'nun 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. Başlangıç maddesini içeren hiçbir kabın yanlış etiketlenmediğini garanti edecek bir sistem valide edilmişse, kapların sadece bir kısmından örnek almak kabul edilebilir.

3. Bu validasyonda en az aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:

- Başlangıç maddesi imalatçısının ve satıcısının yapısı ve durumu ile bunların ilaç endüstrisine ilişkin İİU anlayışları,
- Başlangıç maddeleri imalatçısının kalite güvence 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 güvence 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 şartlar altında tatminkar bir validasyon prosedürü hazırlanması mümkün değildir;

- Üreticisi bilinmeyen veya denetlenmeyen ve komisyoncular gibi aracılardan sağlanan başlangıç maddeleri;
- Parenteral ürünlerde kullanılacak başlangıç maddeleri.

4. Bir başlangıç maddesi serisinin kalitesine, 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 satıcısı hakkında bilgiler ve karışım örneğinin homojenitesi dikkate alınarak belirlenmelidir.

Ambalaj Malzemesi

5. Ambalaj malzemelerine ilişkin örnekleme planında en az şu hususlar dikkate alınmalıdır: Gelen miktar, gereken kalite düzeyi, malzemenin yapısı (örneğin primer ve/veya basılı ambalaj malzemesi), üretim metotları 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-7

SIVILAR, KREMLER VE POMADLARIN İMALATI

Prensip

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

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 kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. 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 edilmelidir. 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 gönderildiğinden emin olunması için gerekli dikkat sarf edilmelidir.

7. Ürünlerin ve temiz kapların ortama açık olduğu alanlara, mukavva fiçı 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 sarf edilmelidir.

9. Bitmiş ürünün hemen ambalajlanmadığı durumlarda, azami saklama süresi ve saklama koşulları belirlenmeli ve bunlara uyulmalıdır.

EK- 8

İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BAŞINÇLI VE ÖLÇÜMLENMİŞ DOZDA AEROSOL PREPARATLARIN İMALATI

Prensip

İnhalasyon yoluyla kullanılan ve ölçümlenme (dozaj) valfi 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 tekdüzeliği özel önem taşır.

Genel Hususlar

1. Halen, yaygın olarak iki imalat ve dolum metodu mevcuttur. Bunlar;

- a) İki kademeli (basınçlı dolum) sistem: Etkin madde, yüksek kaynama noktalı bir itici gaz içerisinde süspansiyon 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, etkin maddenin itici gaz içindeki süspansiyonu soğukta muhafaza edilir.
- b) Tek kademeli (soğukta dolum) sistemi: Etkin madde, itici gazlar karışımı içerisinde süspansiyon 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. Aerosoller 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 güvence 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 artık neme neden olmayacak şekilde yapılmalıdır.

EK 9

BİLGİSAYARLI SİSTEMLER

Prensip

Bu ek, İÜ'ya göre düzenlenmiş aktivitelerinin parçası olarak kullanılan bilgisayarlı sistemlerin tüm formları için geçerlidir. Bilgisayarlı sistem, belirli fonksiyonları birlikte yerine getiren yazılım ve donanım bileşenleri dizisidir.

Uygulama valide edilmelidir; bilgi teknolojileri (İT) altyapısı kalifiye edilmelidir.

Bilgisayarlı sistemin manüel kullanımın yerini aldığı durumda, ürün kalitesinde, proses kontrolünde veya kalite güvencede hiçbir düşüş ortaya çıkmamalıdır. Genel proses riskinde hiçbir artış olmamalıdır.

Genel

1. Risk Yönetimi

Risk yönetimi, hasta güvenliği, veri bütünlüğü ve ürün kalitesi dikkate alınarak bilgisayarlı sistemlerin yaşam döngüleri boyunca uygulanmalıdır. Bir risk yönetim sisteminin parçası olarak validasyon ve veri bütünlüğü kontrolleri kapsamındaki kararlar, bilgisayarlı sistemlerin doğrulanmış ve belgelendirilmiş risk değerlendirmesine dayanmalıdır.

2. Personel

Proses sahibi, sistem sahibi, mesul müdür ve bilgi teknolojisi personeli gibi ilgili tüm personel yakın işbirliği içinde olmalıdır. Tüm personel uygun kalifikasyonlara ve kendilerine verilen görevleri yerine getirmeleri için erişim düzeyine ve tanımlanmış sorumluluklara sahip olmalıdır.

3. Tedarikçiler ve Servis Sağlayıcılar

- 3.1 Üçüncü kişiler (örneğin tedarikçiler, servis sağlayıcılar) örneğin bir bilgisayar sistemini veya ilgili servisi sağlamak, kurmak, konfigüre etmek, entegre etmek, valide etmek, bakımını yapmak (örneğin uzaktan erişim yoluyla), modifiye etmek veya tutmak veya veri işlemek için kullanıldığında, üretici ve üçüncü kişiler arasında resmi sözleşme yapılmalıdır ve bu sözleşmelerde üçüncü kişinin sorumlulukları açıkça tanımlanmalıdır. Bilişim teknolojisi departmanları analog olarak düşünülmemelidir.
- 3.2 Bir tedarikçinin yetkinliği ve güvenilirliği bir ürün veya servis sağlayıcısını seçerken temel etkenlerdendir. Denetim ihtiyacı, bir risk değerlendirmesini esas almalıdır.
- 3.3 Ticari kullanıma hazır ürünlerle verilen dokümanlar, kullanıcı gerekliliklerinin karşılanıp karşılanmadığını kontrol etmek üzere ilgili kullanıcılar tarafından incelenmelidir.
- 3.4 Yazılım ve uygulanan sistemlerin tedarikçilerini veya geliştiricilerine ilişkin kalite sistemi ve denetim bilgileri talep edildiğinde denetçilere sunulmalıdır.

Proje Aşaması

4. Validasyon

- 4.1 Validasyon dokümanları ve raporları yaşam döngüsünün ilgili adımlarını kapsamalıdır. Üreticiler, standartlarını, protokollerini, kabul kriterlerini, prosedürlerini ve kayıtlarını risk değerlendirmelerine dayanarak doğrulamalıdır.
- 4.2. Validasyon dokümanları değişiklik kontrol kayıtlarını (varsa) ve validasyon prosesi boyunca gözlenen sapmalara ilişkin raporları içermelidir.
- 4.3. İlgili tüm sistemlerin ve İİU işlevselliklerinin (envanter) güncel bir listesi mevcut olmalıdır.

Kritik sistemlere yönelik olarak, fiziksel ve mantıksal düzenlemeleri detaylandıran güncel sistem tanımı, veri akışları ve diğer sistem veya proseslerle olan arayüzler, donanım ve yazılımın ön gereklilikleri ve güvenlik önlemleri mevcut olmalıdır.

- 4.4. Kullanıcı gereklilik spesifikasyonları, bilgisayar sistemlerinin gerekli işlevlerini açıklamalı ve risk değerlendirme dokümanlarına ve İİU etkisine dayanmalıdır. Kullanıcı gereklilikleri yaşam döngüsü boyunca izlenebilir olmalıdır.

- 4.5. Düzenlenmiş kullanıcı, sistemin uygun kalite yönetim sistemine uygun olarak geliştirilmesini sağlamak için tüm makul adımları atmalıdır. Tedarikçi uygun şekilde değerlendirilmelidir.
- 4.6. İsmarlama veya özelleştirilmiş bilgisayar sistemlerinin validasyonu için, sistemin tüm yaşam döngüsü evrelerine ilişkin kalite ve performans ölçütlerinin resmi değerlendirmesi ve raporlanmasını sağlayan bir proses mevcut olmalıdır.
- 4.7. Uygun test yöntemleri ve test senaryolarının kanıtı gösterilmelidir. Özellikle sistem (proses) parametre sınırları, veri sınırları ve hata düzeltme dikkate alınmalıdır. Otomatik test araçları ve test ortamları, yeterlilikleri bakımından değerlendirme dokümanlarına sahip olmalıdır.
- 4.8. Veriler başka bir data formatına veya sistemine transfer edilirse validasyon, verilerin bu taşıma işlemi boyunca değer ve/veya anlam açısından değiştirilmediğinin kontrolünü içermelidir.

İşlemsel Aşama

5. Veriler

Diğer sistemlerle elektronik olarak veri değişimi yapan bilgisayar sistemleri, riskleri azaltmak adına doğru veri girişi ve işlenmesini güvence altına almaya ilişkin uygun yerleşik kontrolleri içermelidir.

6. Doğruluk Kontrolleri

Manüel olarak girilen kritik verilere yönelik olarak verilerin doğruluğunun ek bir kontrolü olmalıdır. Bu kontrol ikinci bir operatör veya valide edilmiş elektronik yollarla gerçekleştirilmelidir. Sisteme hatalı olarak veya yanlışlıkla girilen verilerin kritikliği ve potansiyel sonuçları risk yönetimi kapsamında olmalıdır.

7. Veri Muhafazası

- 7.1 Veriler hasara karşı fiziksel ve elektronik yollarla korunmalıdır. Saklanan veriler erişilebilirlik, okunabilirlik ve doğruluk açısından kontrol edilmelidir. Verilere erişim saklama periyodu boyunca korunmalıdır.
- 7.2 İlgili tüm dosyaların düzenli yedeklemesi yapılmalıdır. Yedeklenen verilerin bütünlüğü ve doğruluğu ve verileri geri yükleme kapasitesi validasyon süresince kontrol edilmeli ve düzenli olarak izlenmelidir.

8. Çıktılar

- 8.1 Elektronik olarak saklanan verilerin temiz basılı kopyalarını elde etmek mümkün olmalıdır.
- 8.2 Serinin serbest bırakılmasını destekleyen kayıtlar için verilerin herhangi birinin orijinal girişten itibaren değiştirilip değiştirilmediğini gösteren çıktılar almak mümkün olmalıdır.

9. İşlem Geçmiş Raporları

Risk değerlendirmesine dayanarak, sistemde tüm İİU ile ilgili değişikliklerin ve silme işlemlerinin bir kaydının oluşturulmasına dikkat edilmelidir (“işlem geçmişi raporları” oluşturan bir sistem). İİU ile ilgili verilerin değişikliği veya silinmesine ilişkin gerekçe belgelendirilmelidir. İşlem geçmişi raporlarının mevcut olması ve genel olarak bilinen forma dönüştürülebilir olması ve düzenli olarak gözden geçirilmesi gerekmektedir.

10. Değişiklik ve Konfigürasyon Yönetimi

Bilgisayarlı bir sisteme yapılan sistem konfigürasyonu dahil tüm değişiklikler belirlenen prosedüre uygun olarak kontrollü bir şekilde yapılmalıdır.

11. Periyodik Değerlendirme

Bilgisayarlı sistemler, kabul edilir bir durumda olduklarını ve İİU'ya uygunluklarını doğrulamak için periyodik olarak değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler mümkün olduğunda mevcut işlevsellik aralığını, sapma kayıtlarını, olayları, problemleri, geliştirme geçmişini, performansı, güvenilirliği, güvenlik ve validasyon durum raporlarını içermelidir.

12. Güvenlik

- 12.1 Yetkili kişilerin bilgisayar sistemlerine erişimini sınırlamak için fiziksel ve/veya mantıksal kontroller mevcut olmalıdır. Sistemlere izinsiz girişi engelleme için uygun yöntemleri; anahtar kullanımı, şifre kartları, şifreli personel kodları, biyometrikler, bilgisayar ekipmanlarına ve veri saklama alanlarına sınırlı erişim olabilir.
- 12.2 Güvenlik kontrollerinin kapsamı bilgisayar sisteminin kritikliğine bağlıdır.
- 12.3 Erişim izinlerinin oluşturulması, değiştirilmesi ve iptal edilmesi kayıt altına alınmalıdır.
- 12.4 Veri ve dokümanların yönetim sistemi, tarih ve saati kapsayan verileri giren, değiştiren, onaylayan veya silen operatörün kimliğini kaydedecek şekilde tasarlanmalıdır.

13. Olay Yönetimi

Sistem başarısızlıkları ve veri hatalarının yanı sıra tüm olaylar raporlanmalı ve değerlendirilmelidir. Kritik bir olayın temel nedeni açıklanmalı ve düzeltici ve önleyici önlemlerin dayanağını oluşturmalıdır.

14. Elektronik İmza

Elektronik kayıtlar elektronik olarak imzalanmalıdır. Elektronik imzaların şu niteliklerde olması beklenmektedir:

- a) Şirket sınırları dahilinde ıslak imza ile aynı etkiye sahip olması
- b) ilgili kayıtlarına kalıcı olarak bağlantılı olması

c) uygulandığı saat ve tarihi içermesi

15. **Seri Serbest Bırakma**

Bir bilgisayar sistemi sertifikasyona ve seri serbest bırakmaya yönelik kullanıldığında sistem, sadece mesul müdürün seri serbest bırakma işlemini doğrulamasına izin vermelidir ve serileri serbest bırakan ya da sertifikasyon yapan kişiyi açıkça belirtmeli ve kaydetmelidir. Bu, elektronik imza kullanılarak gerçekleştirilmelidir.

16. **İş Sürekliliği**

Kritik prosesleri destekleyen bilgisayar sistemlerinin kullanılabilirliği için, bir sistem arızası durumunda bu proseslere olan desteğin devamlılığını sağlması için koşullar belirlenmelidir (örneğin; manuel veya alternatif sistem). Alternatif düzenlemeleri kullanıma sunmak için gerekli olan süre, riske ve belirli bir sisteme uygunluğuna ve desteklediği ticari procese dayalı olmalıdır. Bu düzenlemeler yeterince belgelendirilmeli ve test edilmelidir.

17. **Arşivleme**

Veriler arşivlenebilir. Bu veriler erişilebilirlik, okunabilirlik ve bütünlük açısından kontrol edilmelidir. Eğer sisteme (örneğin bilgisayar ekipmanı veya programı) ilgili değişiklikler yapılacaksa, verilere ulaşma kapasitesi güvence altına alınmalı ve test edilmelidir.

SÖZLÜK

Uygulama: Özel işlevsellik sunan belirli bir platforma/donanıma kurulmuş yazılım.

İsmarlama / Özelleştirilmiş bilgisayar sistemi: Özel bir ticari procesi gerçekleştirmesi için özel olarak tasarlanan bir bilgisayar sistemi.

Ticari kullanıma hazır yazılım: Kullanım uygunluğu geniş kullanıcı kitlesi tarafından gösterilmiş olan, ticari kullanıma hazır yazılım.

Bilişim Teknolojisi Altyapısı: Uygulamanın çalışmasını mümkün kılan, ađ yazılımı ve işletim sistemleri gibi donanım ve yazılım.

Yaşam döngüsü: Tasarım, spesifikasyon, programlama, test etme, kurulum, çalıştırma ve bakım dahil olmak üzere sistemin başlangıç gerekliliklerinden son kullanımına kadar olan kullanım süresinin tüm aşamaları.

Proses sahibi: Ticari prosesten sorumlu olan kişi.

Sistem Sahibi: Bilgisayar sisteminin kullanılabilirliğinden ve bakımından ve bu sistemde bulunan verilerin güvenliğinden sorumlu olan kişi.

Üçüncü Kişi: Üretim ve/veya ithalat ruhsatı sahibinin doğrudan kontrolü altında olmayan kişiler.

EK -10

FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONLAŞTIRICI RADYASYONUNUN KULLANIMI

Giriş

İyonlaştırıcı radyasyon (ışınlama); 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 hücrelerine 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 'Fason İmalatçı') yürütülebilir. Her ikisi de uygun "Üretim Yeri İzin Belgesi" 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 Ölçümlemesi)

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 standartta 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 tespit 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.

Proses Validasyonu

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

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 proses spesifikasyonu en azından aşağıdakileri ihtiva etmelidir:

- a) Ürün ambalajının detayları;
- b) 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 özen gösterilmesi gerekir. Her karışık ürün düzenlemesi, belirlenmiş ve valide edilmiş olmalıdır;
- c) Işınlama kaplarının kaynak etrafına yükleme modeli (seri modelinde) veya hücre içinden geçiş yolu (devamlı modelde);
- d) Üründe absorbe olmuş dozun en yüksek ve en düşük limitleri (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 tespit edilmiş limitler; ışınlama kabı tarafından absorbe edilmek için tasarılanmış 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 alışı için gerekler

Gamma Işınlayıcılar

Dizayn

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

- a) Kaynağın aktivitesi ve geometrisi;
- b) Kabin kaynağa olan mesafesi;
- c) Zaman ayarlayıcı veya taşıyıcı band hızı tarafından kontrol edilen ışınlama süresi;
- d) Kaynak ile kabin 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 sayısına bağlıdır.

16. Sabit geçiş yolu olan devamlı ışınlayıcılar veya sabit yükleme 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.

Doz Haritalaması

17. Doz haritalaması yöntemi için; ışınlayıcı, taklit ürünlerle veya eşit yoğunluktaki temsili bir ürünle paketlenmiş ışınlama kapları ile doldurulmalıdır. Dozimetreler en az üç yüklenmiş ışınlama kabına yerleştirilmeli ve bu kaplar etrafları benzer veya taklit ürünlerle çevrenmiş olarak ışınlayıcı içinden geçmelidir. Eğer ürün tek düze olarak paketlenmemişse, dozimetreler daha fazla sayıda kaplara yerleştirilmelidir.

18. Dozimetrelerin konumlandırılması, ışınlama 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 dozimetrelere' kullanılmalıdır. Rutin dozimetrelere izin verilebilir, ancak onların yanına referans dozimetrelere, en düşük ve en yüksek dozun beklenen pozisyonlarına ve her bir tersine katlanmış ışınlanma kabının rutin izleme pozisyonuna yerleştirilmesi tavsiye edilir. Dozun gözlemlenen değerleri, tekrarlanmış ölçümlerin sapmalarından da tahmin edilebileceği gibi, tesadüfi belirsizlikler taşıyabilecektir.

21. Rutin dozimetrelere 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

Tasarım

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

- a) Işının karakteristiği; Bunlar; elektron enerjisi, ortalama ışın akımı, tarama 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.

Doz Haritalaması

25. Doz detay planlaması talimatı için, dozimetrelere; sahte ürün meydana getiren homojen absorbe edici levhaların tabakaları arasında veya tek düze yoğunluktaki temsil eden ürünlerin tabakaları arasında, elektronların en yüksek yayılma aralığında en az 10 ölçümleme yapılabilecek şekilde yenleştirilmelidir. 18'den 21'inci maddeye kadar da atf 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 gerekemeyebilir. Ürünlerin, kaynaktan radyonüklidler ile herhangi bir bulaşma ihtimali mutlaka ortadan kaldırılmalıdır.

İşleme Alma

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 bant hızının devamlı kaydı yapılmalıdır. Taşıyıcı bant 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, mesul müdür tarafından kontrol edilmeli, imzalanmalı ve saklanmalıdır. Saklamanın metodu ve yeri, tesis operatörü ile ürün ruhsat sahibi 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 bırakılıştından 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 -11

ARAŞTIRMA ÜRÜNÜNÜN / ÜRÜNLERİNİN ÜRETİMİ

PRENSİP

Araştırma ürünü/ürünleri, İyi İmalat Uygulamalarına uygun olarak üretilmelidir. Ürünün geliştirilmesi safhalarına uygun şekilde, ilgili yerlerde diğer kılavuzlar da dikkate alınmalıdır. Uygulamaların, sürece dair bilgi arttıkça değiştirilmeye açık şekilde esnek ve ürünün geliştirilmesi safhalarına uygun olması gerekir.

Klinik araştırmalarda, gönüllüler için ilave riskler bulunabilir. İİU'nun (İyi İmalat Uygulamaları) araştırma ürünü/ürünlerinde kullanılmasındaki amaç, araştırmalardaki gönüllülerin riske atılmamasının ve klinik araştırma sonuçlarının, tatmin edici olmayan bir imalattan kaynaklanan yetersiz güvenilirlik, kalite veya etkililikten etkilenmemesini temin etmektir. Eşit derecede aynı veya farklı klinik araştırmalarda kullanılan araştırma ürününün serileri arasında tutarlılık bulunması ile araştırma ürününün geliştirilmesi esnasındaki değişikliklerin yeterli şekilde belgelendirilmesi ve gerekçelerinin gösterilmesinin temini amaçlanmıştır.

Rutin işlemlerin olmaması, klinik araştırma tasarımlarının ve akabindeki ambalaj tasarımlarının çeşitliliği, sıklıkla randomizasyon ve körleme gereksinimi ile ürünlerin çapraz-kontaminasyon ve karışma riskinin artması sebepleriyle, araştırma ürünlerinin imalatı, pazarlanan ürünlere kıyasla daha karmaşıktır. Ayrıca, ürünün etkisi ve toksisitesi hakkında eksik bilgiler ile sürecin tamamı onaylanmamış olabilir veya yeniden ambalajlanan ya da bir şekilde değiştirilen pazarlanmış ürünler kullanılabilir.

İİU'yu araştırma ürünlerine uygulayabilen eğitimli personel gereklidir. İlgili mevzuat gereğince destekleyici; klinik araştırmalardaki, araştırma ürünlerinin kalitesinden sorumludur. Üretim sırasında artan karmaşık yapı etkin bir kalite sistemi gerektirir.

Bu ek, klinik araştırma ürünlerinin siparişi, nakli, iade edilmesi ile ilgili bilgileri de içerir ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzunda belirtilen hükümler de geçerlidir.

SÖZLÜK

Araştırma Amaçlı Olmayan Ürün

Test ürünü, plasebo veya karşılaştırma ürününden farklı olarak araştırmaya katılan gönüllüler için tedarik edilen ürünü ifade eder. Bu ürünler, koruyucu, diagnostik veya terapötik nedenlerle tedaviyi kurtarmak veya desteklemek için ve/veya gönüllü için yeterli tıbbi dikkatin sağlanması amacıyla kullanılabilir. Bu ürünler protokole uygun olarak bir fizyolojik cevabı azaltmak amacıyla da kullanılabilir. Bu ürünler araştırma ürünü tanımına girmez ve destekleyici veya araştırmacı tarafından temin edilebilirler. Destekleyici bu ürünlerin, araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için alınan izin başvurusu/bildirimi ile uyumlu olmasını,

araştırmada kullanılan materyal kaynakları için amaçlanan kaliteye uygun olmasını sağlamalıdır. Bu durumda, mesul müdürün konu ile ilgili tavsiyesine ihtiyaç duyulabilir.

Üretim Yeri İzni ve Yeniden Düzenleme

Araştırma ürünlerinin tüm veya bölünmüş üretimlerinin, değişik üretim proseslerinin (parçalama, ambalajlama ve sunum, vb.) gerçekleştirildiği tesislerin Bakanlıkça izinli yürürlükteki mevzuatlar çerçevesinde izin verilmiş tesisler olması gerekmektedir. Bu koşullar yeniden düzenleme için gerekli değildir. Yeniden düzenleme aşağıda belirtilen basit proseslerden ibarettir;

-Araştırma ürününün araştırmada yer alan gönüllü için kullanılabilmesi amacıyla dağılması,
-Araştırmada alım için araştırma ürününün çözündürülmesi veya cihaz gibi başka bileşenlerle karıştırılması.

Yeniden düzenleme, araştırma ürününü elde etmek üzere aktif bileşenin de dahil edildiği bir karıştırma işlemi değildir.

Araştırma ürünü herhangi bir yeniden düzenleme tanımlanmadan önce var olmalıdır.

Yeniden düzenleme prosesi alımdan önce mümkün olan en pratik şekliyle gerçekleştirilmelidir.

Yeniden düzenleme prosesi, klinik araştırma başvurusu/araştırma ürün dosyası ve klinik araştırma protokolü ve diğer ilgili dokümanlarda tanımlanmalı ve tesiste bulundurulmalıdır.

Körleme / Maskeleye

Araştırma sırasında gönüllüye hangi araştırma ürününün uygulandığının araştırmada yer alan araştırmacı, gönüllü veya izleyici gibi bir veya birden çok taraf tarafından bilinmemesine denir. Tek körleme, genellikle gönüllünün bilgilendirilmemesini; çift körleme ise genellikle gönüllü, araştırmacı, izleyici ve bazı durumlarda veri analistlerinin verilen tedavi hakkında bilgilendirilmemesini ifade etmektedir.

Klinik İlaç Araştırması

Bir veya birden fazla merkezde, araştırma ürününün/ürünlerinin klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini doğrulamak veya ortaya çıkarmak, araştırma ürününün/ürünlerinin advers etkilerini tanımlamak, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek, etkililiğini ve/veya güvenli olup olmadığını araştırmak için insanlar üzerinde yürütülen çalışmalardır.

Karşılaştırma Ürünü

Klinik araştırmada referans olarak kullanılan ürün veya plasebodur.

Araştırma Ürünü

Araştırılan maddenin, test edilen plasebonun veya klinik araştırmadaki referans ürünün farmasötik formudur. Buna ruhsatlandırılmış bir ürünün onaylanmış formundan farklı şekilde

kullanılan veya birleştirilen (formüle edilmiş veya ambalajlanmış) veya onaylanmamış bir endikasyon için kullanılan veya onaylanmış bir kullanımla ilgili olarak daha fazla bilgi elde etmek amacıyla kullanılan ürünler de dahildir.

Sorumlu Araştırmacı

Araştırma konusu ile ilgili uzmanlık dalında eğitimini tamamlamış ve araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimidir.

Araştırma Ürünlerinin İmalatçısı / İthalatçısı

İmalat/ithalat yetkisine sahip ve ilgili mevzuata göre gerekli izni alan kişidir.

Sipariş

Araştırma ürününün ya da ürünlerinin belli bir sayıdaki birimini proses, ambalajlama ve/veya sevk etme talimatıdır.

Ürün Spesifikasyon Dosyası

Araştırma ürününün işlenmesi, ambalajlanması, kalite kontrol testleri, serisinin serbest bırakılması ve sevkiyatlarına dair ayrıntılı, yazılı talimatların taslağını hazırlamak üzere gerekli tüm bilgileri içeren veya bunları içeren dosyalara atıfta bulunan bir referans dosyasıdır.

Randomizasyon (Rastgele Yerleştirme)

Yanlılığı (biası) azaltmak amacıyla, gönüllülerin tedavi veya kontrol gruplarına dağıtılmasının şansa göre yapılması işlemidir.

Randomizasyon Kodu

Randomizasyon süreci ile ilgili olarak her bir gönüllü için tayin edilen tedavinin tanımlandığı bir listedir.

Sevkiyat

Klinik araştırmalar için sipariş edilen araştırma ürünlerinin sevkiyat için ambalajlanması ve gönderilmesi işlemidir.

Destekleyici

Bir klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden ve/veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluşu; TÜBİTAK, DPT veya üniversitelerin bilimsel araştırma projeleri ile yürütülecek araştırmalarda doğrudan projenin sorumlu araştırmacısını; araştırmayı destekleyen kurum veya kuruluş yok ise çok merkezli klinik araştırmalarda araştırma koordinatörünü, münferit araştırmalarda ise sorumlu araştırmacıyı ifade eder.

KALİTE YÖNETİMİ

1. İmalatçı ya da ithalatçı tarafından tasarlanan, oluşturulan ve doğrulanan kalite sistemi, araştırma ürünleri bakımından geçerli İİU ilkeleri ve kılavuzları dikkate alınarak yazılı usuller halinde tanımlanıp destekleyiciye verilmelidir.
2. Ürün spesifikasyonları ile imalat talimatları, geliştirme esnasında değiştirilebilir ama değişiklikler üzerinde tam kontrol ve takip edilebilirlik muhafaza edilmelidir.

PERSONEL

3. Araştırma ürünleriyle ilgili tüm personel, o ürün tiplerine özgü gereklilikler üzerine uygun şekilde eğitilmiş olmalıdır.
Az personel gerektiren durumlarda, her seri için ayrılmış üretim ve kalite kontrolden sorumlu personel bulunmalıdır.
4. Mesul müdür, İİU'ya uygun sistemlerin mevcudiyetini temin etmeli ve farmasötik geliştirme ve klinik araştırma süreçleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmalıdır. Mesul müdür tarafından gerçekleştirilen araştırma ürünlerinin sertifikalandırılmasına ilişkin bilgiler 38 ile 40. Maddelerde verilmiştir.

TESİSLER VE EKİPMAN

5. Araştırma ürünlerinin toksisite, etkinlik ve duyarlılık potansiyelleri tam olarak anlaşılabilir ve bu da tüm çapraz-kontaminasyon risklerini asgariye indirme ihtiyacını doğurur. Tesisler ve ekipmanın tasarımı, denetim / test yöntemleri ve temizlemeden sonra kullanılacak kabul limitleri bu risklerin niteliğini yansıtmalıdır. Uygun olduğu hallerde, kampanya üretimine özel dikkat sarf edilmelidir. Temizleme çözümlerinin seçimine dair bir karar verirken, ürünün çözünürlüğü hesaba katılmalıdır.

DOKÜMANTASYON

Spesifikasyonlar ve Talimatlar

6. Spesifikasyonlar (başlangıç malzemeleri, birincil ambalaj malzemeleri, ara, bulk ve nihai ürünler için), imalat formülleri ile işlem ve ambalajlama talimatları, mevcut bilgi seviyesine göre olabildiğince kapsamlı olmalıdır. Geliştirme esnasında periyodik olarak yeniden değerlendirilmeli ve gerektiğinde güncellenmelidir. Her yeni sürüm, en son verileri, kullanılan mevcut teknolojiyi, yasal gereklilikleri ve farmakope gerekliliklerini dikkate almalıdır ve bir önceki belgeyi izlemeye olanak vermelidir. Her bir değişiklik, stabilite ve biyoeşdeğerlik gibi

ürün kalitesi üzerindeki tüm tesirlere değinen, yazılı bir usule uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

7. Değişiklik gerekçeleri kaydedilmelidir ve bir değişikliğin ürün kalitesi ile devam eden herhangi bir klinik araştırma üzerindeki neticeleri araştırılmalıdır ve belgelenmelidir.

Sipariş

8. Sipariş, belirli sayıdaki birimin işlenmesini ve/veya ambalajlanmasını ve/veya sevk edilmesini talep etmelidir ve imalatçıya destekleyici tarafından ya da onun adına verilmelidir. Belirsizlikten kaçınmak amacıyla, yazılı (ama elektronik araçlarla da iletilebilir) ve kesin olmalıdır. Resmi olarak yetkilendirilmiş olmalı ve ürün spesifikasyon dosyası ve ilgili klinik araştırma protokolüne uygun hallerde atıfta bulunmalıdır.

Ürün Spesifikasyon Dosyası

9. Ürünün geliştirilme süreci ilerledikçe, ürün spesifikasyon dosyası, daha önceki sürümleri uygun şekilde izleyebilmeyi temin edecek biçimde, sürekli güncellenmelidir. Aşağıdaki belgeleri içermelidir ya da bunlara atıfta bulunmalıdır:

- Başlangıç malzemeleri, ambalajlama malzemeleri, ara, bulk ve bitmiş ürünlerin spesifikasyonları ile analitik yöntemleri;
- İmalat yöntemleri;
- İnproses test ve yöntemler;
- Onaylı etiketin bir kopyası;
- Gerekli olduğunda, ilgili klinik araştırma protokolleri ile randomizasyon kodları;
- Gerekli olduğunda, ilgili teknik anlaşmalar;
- Stabilite verileri;
- Depolama ve sevkiyat şartları;

Yukarıdaki listenin münhasır ya da etraflı olması amaçlanmamaktadır. Ürüne ve geliştirme safhasına bağlı olarak içeriği değişiklik gösterecektir. Bilgiler, mesul müdürün, belirli bir serinin sertifikasyona uygunluğunu ve piyasaya çıkarılmasını değerlendirmesinde temel teşkil etmelidir ve dolayısıyla bu kimsenin erişimine açık olmalıdır. Farklı imalat kademelerinin, farklı mesul müdürlerin sorumluluğu altında, farklı mahallerde yürütülmesi halinde, ilgili mahallerdeki faaliyetlere ilişkin bilgilerle sınırlı, farklı dosyaların tutulması kabul edilebilir.

Üretim Formülü ve İşlem Talimatları

10. Her bir imalat operasyonu ya da tedariki için açık, yeterli düzeyde ve yazılı talimatlar ile yazılı kayıtlar bulunmalıdır. Operasyonun tekrar edilmediği hallerde, ana formüller ve işleme talimatlarının meydana getirilmesi gerekli olmayabilir. Kayıtlar özellikle, ruhsat verildikten sonra rutin imalatta kullanılacak belgelerin son versiyonlarının hazırlanması için önemlidir.

11. Ürün spesifikasyon dosyasındaki bilgiler, proses, ambalajlama, kalite kontrol testleri, saklama koşulları ve sevkiyat hakkında ayrıntılı, yazılı talimatlar meydana getirmek için kullanılmalıdır.

Ambalajlama Talimatları

12. Araştırma ürünleri normalde, klinik araştırmaya dahil edilen her bir gönüllü için bireysel bir şekilde ambalajlanır. Kalite kontrolün gerçekleştirilmesi için gerekli birimler ile muhafaza edilecek herhangi bir şahit numune de dahil olacak şekilde, ambalajlanacak birim sayısı, ambalajlama işleminin başlangıcından önce belirlenmelidir. Gereken her bir ürünün doğru miktarının, her işlem safhası için hesaplanmış olduğunu temin etmek amacıyla, yeterli bir mutabakat sağlanmalıdır.

İşlem, Test Etme ve Ambalajlama Seri Kayıtları

13. Operasyon dizisinin tam olarak tespit edilebilmesi için seri kayıtları yeterli ayrıntıları barındıracak şekilde tutulmalıdır. Bu kayıtlar, kullanılan usullerin haklılığını gösteren, ilgili tüm bilgiler ile yapılan tüm değişiklikleri içermelidir. Ürün hakkındaki bilgileri arttırmalıdır ve imalat işlemlerini geliştirmelidir.

14. Seri imalat kayıtları araştırma ürünleri son kullanma tarihinden itibaren bir yıl ve seri serbest bırakılma tarihinden itibaren en az beş yıl süreyle saklanmalıdır.

ÜRETİM

Ambalaj Malzemeleri

15. Spesifikasyon ve kalite kontrol denetimleri, ambalaj malzemelerinin farklı serileri arasındaki görünüm değişikliklerinden dolayı kasıtsız olarak körlemenin kalkmasını engellemek için tedbirler içermelidir.

İmalat Operasyonları

16. Prosesi kontrol etmek için öncelikle inproses kontroller ve kritik parametreler geliştirme esnasında tanımlanmalıdır. Geçici üretim parametreleri ile inproses kontroller daha önceki geliştirme çalışmalarındakiler dahil olmak üzere önceki deneyimlerden yararlanabilir. Gerekli talimatların formüle edilmesi ve bunların üretimde elde edilen deneyime sürekli olarak uyarlanması için kilit konumdaki personelden dikkat ve itina göstermesi istenir. Tanımlanan ve kontrol edilen parametreler, o zamandaki mevcut bilgilere dayanılarak savunulabilir olmalıdır.

17. Araştırma ürünlerinin üretim süreçlerinin, rutin üretim için gerekli ölçüde valide edilmesi beklenmemektedir. Ancak tesisler ve ekipmanın valide edilmesi beklenmektedir. Steril ürünler için, sterilizasyon sürecinin valide edilmesi, ruhsat verilmiş ürünlerinkiyle aynı standartta olmalıdır. İlgili kılavuzlarda belirtilen bilimsel ilkeler ve teknikler takip edilerek biyoteknolojik olarak türetilen ürünlerin güvenilirliğini temin için, benzer şekilde, gerektiğinde, virüslerin ve biyolojik kökenli diğer katışıklardan etkisizleştirilmesi / giderilmesi de anlatılmalıdır.

18. Aseptik süreçlerin valide edilmesi, seri büyüklüğü az ise özel sorunlar arz eder; bu hallerde, doldurulan birim sayısı, üretimde doldurulan azami sayıya eşit olabilir. Uygulanabilir ve sürecin başka yollarla simüle edilmesiyle tutarlı ise, elde edilen sonuçlara daha fazla güvenebilmek için, daha fazla sayıdaki birim bu vasıtalarla doldurulmalıdır. Doldurma ve kapatma ekseriyetle sterilite açısından büyük sorunlar arz eden manüel ya da yarı otomatik bir işlem olduğundan, operatörün eğitilmesine ve münferit operatörlerin aseptik tekniklerinin valide edilmesine özel itina gösterilmelidir.

Karşılaştırma Ürününe Uygulanabilir Prensipler

19. Eğer bir ürün modifiye edilmişse, bu değişikliklerin ürünün orijinal kalite vasıflarını önemli derecede etkilemediğini gösteren veriler mevcut olmalıdır (örn. stabilite, karşılaştırmalı çözünme, biyoyararlanım).

20. Karşılaştırma ürününün orijinal ambalajında belirtilen son kullanma tarihi, ürünün, eşit derecede koruma sağlamayan veya ürüne uygun olmayan farklı bir kapta yeniden ambalajlandığı durumlarda geçerli olmayabilir. Ürünün niteliği, kabın özellikleri ve nesnenin tabi olacağı saklama koşulları hesaba katılarak, destekleyici tarafından veya onun adına, uygun bir kullanım tarihi belirlenmelidir. Böylesi bir tarihin geçerliliği gösterilmeli ve bu tarih orijinal ambalajdaki son kullanma tarihinden geç olmamalıdır. Son kullanma tarihi ile klinik araştırma süresi arasında uyumluluk bulunmalıdır.

Körleme İşlemleri

21. Ürünlerin körlendiği hallerde, körleme işleminden önce ürünlerin seri numaraları da dahil olmak üzere, gerektiğinde “körlenmiş” ürünlerin tanımlanmasına olanak verecek şekilde, körleme işleminin başarılmış ve muhafaza ediliyor olmasını temin edecek sistemlerin mevcut olduğundan emin olunmalıdır. Bir acil durumda ürünün hızla tanımlanması da mümkün olmalıdır.

Randomizasyon Kodu

22. Usuller, araştırma ürünlerin ambalajlanmasında kullanılan tüm randomizasyon kodlarının meydana getirilmesini, güvenilirliğini, dağıtımını, işlenmesini, muhafaza edilmesini ve kod-çözme mekanizmalarını tarif etmelidir. Uygun kayıtlar saklanmalıdır.

Ambalajlama

23. Araştırma ürünlerinin ambalajlanması sırasında, farklı ürünleri aynı zamanda aynı ambalajlama hattında işlemek gerekebilir. Ürünlerin karışma riski, uygun yöntemler ve/veya uygun şekilde modifiye edilmiş teçhizatın kullanılması ve ilgili personel eğitimi ile asgariye indirilmelidir.

24. Araştırma ürünlerinin ambalajlanmasının ve etiketlenmesinin, pazarlanan ürünlere nazaran daha karmaşık ve (tespiti daha zor) hatalara açık olması, bilhassa benzeri görünüme sahip “körlenmiş” ürünler kullanıldığında muhtemeldir. Etiket mutabakatı, hat temizliği, in

proses kontroller, eğitilmiş personel tarafından yapılacak kontroller gibi yanlış etiketlemeye karşı önlemler uygun biçimde yoğunlaştırılmalıdır.

25. Ambalajlama, araştırma ürünün, nakliyat ve ara noktalarda depolanması esnasında iyi durumda kalmasını temin etmelidir. Dış ambalajın nakliyat esnasında herhangi bir şekilde açılması veya tahrif edilmesi hemen fark edilmelidir.

Etiketleme

26. Tablo 1 aşağıdaki 26 ila 30. Maddelerin içeriğini özetler. Etiketleme ile araştırılmakta olan tıbbi ürünlere yönelik, kullanıcıların korunmalarını ve takiplerini, ürünün ve araştırmanın tanımlanmasını ve araştırılmakta olan tıbbi ürünün doğru kullanımını sağlayan bir yöntem yürütülmez. Aşağıdaki bilgiler yokluğuna haklı bir sebep gösterilmedikçe (örn; elektronik randomizasyon sistemi kullanımı gibi) etiketler üzerine konmalıdır:

- a) Destekleyicinin, sözleşmeli araştırma kurumunun/kuruluşunun, sorumlu araştırmacının ismi, adresi ve telefon numarası (ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırma üzerine temas kurulacak esas kişi);
- b) farmasötik dozaj biçimi, kullanım yolu, dozaj birimi miktarı ile açık araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve güç/etkililik;
- c) içeriğini ve ambalajlama işlemini tanımlamak için seri ve/veya kod numarası;
- d) şayet başka bir yerde açıklanmamışsa, araştırmanın, araştırma merkezinin, sorumlu araştırmacının ve destekleyicinin tespitine imkan veren bir araştırma referans kodu;
- e) gönüllü kodu;
- f) sorumlu araştırmacının ismi (eğer (a) veya (d) kısmına dahil edilmemişse);
- g) kullanma talimatları (gönüllü veya ürünü kullanan kişiye hitap eden bir kitapçık ya da diğer açıklayıcı bir belgeye atıfta bulunulabilir);
- h) Sadece klinik araştırma kullanımı içindir" ibaresi;
- ı) saklama koşulları;
- j) ay/yıl biçiminde ve herhangi bir belirsizlikten kaçınır şekilde, kullanım süresi (hangisi uygunsa; kullanılabileceği tarih, son kullanma tarihi, ya da yeniden test tarihi);
- k) ürünün gönüllü tarafından araştırma merkezinde kullanılmayıp, eve götürüldüğü durumlarda "çocukların erişebileceği yerlerden uzak tutunuz" ibaresi.

27. Gönüllüye bu ayrıntıları sağlayan bir kitapçık ya da kart ile bunları her zaman yanında bulundurması talimatı verilen durumlarda, ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırma ihtiyacı hakkında bilgi verebilecek esas kişinin adresi ve telefon numarasının etiket üzerinde görünmesi gerekmez.

28. Özellikler, araştırma ürününün kullanılacağı ülkenin resmi dil(ler)inde olmalıdır. Madde 26'da sıralanan özellikler hem birincil ambalajda hem de dış ambalajda görünmelidir (Madde 29 ve 30'da belirtilen durumlar hariç). Birincil ambalaj ve dış ambalaj üzerindeki etiketin içeriğine dair gereklilikler tablo 1'de özetlenmiştir. Diğer diller de dahil edilebilir.

29. Ürün, gönüllüye, birlikte saklanması amaçlanan dış ambalajıyla beraber birincil bir ambalaj içinde verildiğinde ve dış ambalajda 26. maddede sıralanan özellikler bulunuyorsa, birincil ambalajın (veya birincil ambalajı içeren mühürlü tüm dozaj aletlerinin) etiketine aşağıdaki bilgiler dahil edilecektir:

- a) Destekleyici, sözleşmeli araştırma kurumunun/kuruluşunun ya da sorumlu araştırmacının ismi;
- b) farmasötik dozaj biçimi, kullanım yolu (ağızdan alınan katı doz biçimleri için bu çıkarılabilir), dozaj birimi miktarı ile açık araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve güç/etkililik;
- c) içeriğini ve ambalajlama işlemini tanımlamak için seri ve/veya kod numarası;
- d) şayet başka bir yerde açıklanmamışsa, araştırmanın, araştırma merkezinin, sorumlu araştırmacının ve destekleyicinin tespitine imkan veren bir araştırma referans kodu;
- e) gönüllü kodu.

30. Birincil ambalaj blister paketi veya ampul gibi, üzerinde 26. maddede gerekli görülen özelliklerin yazılmayacağı küçük birimler biçimindeyse, bu özelliklerin yazılı olduğu bir etiketi taşıyan bir dış ambalaj tedarik edilmelidir. Birincil ambalaj gene de aşağıdakileri içermelidir:

- a) sponsorun, sözleşmeli araştırma kurumunun/kuruluşunun ya da sorumlu araştırmacının ismi;
- b) kullanım yolu (ağızdan alınan katı doz biçimleri için bu çıkarılabilir) ile açık araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve güç/etkililik;
- c) içeriğini ve ambalajlama işlemini tanımlamak için seri ve/veya kod numarası; şayet başka bir yerde açıklanmamışsa, araştırmanın, merkezin, sorumlu araştırmacının adı
- d) araştırmacının ve destekleyicinin tespitine imkan veren bir araştırma referans kodu;
- e) gönüllü kodu.

31. Yukarıda bahsedilen belirli bilgileri netleştirmek için, semboller ve açıklamalı resimler eklenebilir. Ek bilgilere, uyarılara ve/veya kullanım talimatlarına da yer verilebilir.

32. İlgili mevzuatta belirtilen niteliklere sahip klinik araştırmalarda, aşağıdaki özellikler orijinal kap'a ilave edilmelidir ama orijinal etiketi kapamamalıdır:

- i) destekleyicinin, sözleşmeli araştırma kurumunun/kuruluşunun ya da sorumlu araştırmacının ismi;
- ii) araştırma merkezinin, sorumlu araştırmacının ve gönüllünün tespitine imkan veren bir araştırma referans kodu.

33. Kullanım tarihini değiştirmek gerekirse, araştırma ürünü üzerine ilave bir etiket yapıştırılmalıdır. Bu ilave etiket, yeni kullanım tarihini belirterek seri numarasını da tekrar etmelidir. Eski kullanım tarihi üzerine konabilir ama kalite kontrol sebeplerinden ötürü, orijinal seri numarası üzerine konamaz. İlave etiketleme işlemi Bakanlıkça izinli üretici tarafından yapılmalıdır buna rağmen geçerli gerekçeler gösterildiği takdirde ve Bakanlık izni olduğu durumlarda bu işlem tercihen eczacı tarafından sorumlu araştırmacının gözetimi altında yapılmalıdır eğer bu mümkün değil ise bu konuda uygun olarak eğitilmiş olan monitör (izleyici) bu ilave etiketlemeyi yine sorumlu araştırmacının gözetimi altında yapabilir

Bu ilave etiketleme, İİU prensiplerine ve standart uygulama yöntemlerine uygun olarak yapılmalı, hem araştırma dosyasında hem de seri kayıtlarında düzgün biçimde belgelenmelidir.

KALİTE KONTROL

34. Süreçler standartlaştırılmayacağından ya da tam olarak valide edilemeyeceğinden, her bir serinin kendi spesifikasyonlarını karşılamasının temininde test işlemi daha çok önem kazanır.

35. Kalite kontrolü, Ürün Spesifikasyon Dosyası ile ilgili mevzuata uygun olarak ifa edilmelidir. Körlemenin etkililiği doğrulanmalıdır ve kaydedilmelidir.

36. Numuneler iki amaçla muhafaza edilir; ilk olarak analitik testler için bir numune bulundurmak, ikincisi ise bitmiş üründen bir örnek bulundurmak. Numuneler iki kategoriye ayrılabilir;

Referans numunesi; ihtiyaç halinde analiz edilebilmesi amacıyla bir serinin başlangıç maddesi, ambalajlama materyali, primer ambalajı içindeki ürün veya bitmiş ürünlerinden saklanan numune. Eğer stabilite sıkıntısı yoksa kritik ara basamakların veya ara ürünlerin üretici kontrolü dışına gönderildiği durumlarda, bu basamaklardaki ürünlere dair de numune saklanmalıdır.

Saklama numunesi; her ambalajlama periyoduna dair saklanan bitmiş ürün serisine dair bir ambalajlanmış birim. Tanımlama sebebiyle saklanmalıdır. Örneğin; ambalajlama, etiketleme, seri numarası, son kullanma tarihi bilgilerinin kontrolü bu numunenin alınmasını gerektirebilir.

Bir çok örnek, referans ve saklama numunelerinin aynı sunulduğunu göstermektedir, yani tamamen ambalajlanmış birimler halinde. Bazı durumlarda, referans ve saklama numuneleri birbiriyle değiştirilebilir. Araştırma ürünlerinin (körlenmiş ürünler de dahil) referans ve saklama numuneleri son klinik araştırmanın devam edilmemesi veya bitirilmesinden sonra en az 2 yıl saklanmalıdır.

Tutarsız araştırma sonuçlarının soruşturulması halinde ve soruşturmanın bir parçası olarak ürünün kimliğinin teyidinde imkan vermek üzere, klinik raporun hazırlanmasına dek, saklama numunesi bulundurulmasına özen gösterilmelidir.

37. Referans ve saklama numunelerinin bulundurulduğu yer, sponsor ve üretici arasında yapılacak bir teknik anlaşma ile tanımlanmalı ve otoritenin erişimine izin vermelidir.

Referans numuneleri; klinik araştırma izni için sunulan araştırma ürünü dosyasına uygun olarak en azından 2 full analitik kontrolün yapılması için uygun büyüklükte olmalıdır.

Saklama numunelerinde, son ambalajlamaya dair yazılı ya da elektronik olarak bilgi saklanabilir.

SERİLERİN SERBEST BIRAKILMASI

38. Araştırma ürünlerin serbest bırakılması mesul müdürün sorumluluğundadır. Mesul müdür
40. Maddede yer alan hususları göz önünde bulundurmalıdır.

39. Ülkemiz ve diğer ülkelerde imal edilmiş araştırma ürünleri İİU ilkelerini karşılaması gerekir.

40. Her bir seri, sertifikasyon için değerlendirilirken, serbest bırakılmadan önce aşağıdaki uygunluklar aranır:

-Ürün spesifikasyon dosyasına uygunluğu gösteren kontrol raporları, seri kayıtları, in proses test raporları ve serbest bırakma raporları dahil olmak üzere seri raporları, sipariş, protokol ve randomizasyon kodu. Bu raporlar tüm sapmaları veya planlı değişiklikler ile müteakip tüm ilave kontrolleri ya da testleri içermelidir ve kalite sistemine göre yetkilendirilmiş personel tarafından doldurulmalı ve onaylanmalıdır.

- Üretim koşulları;
- Tesislerin, süreçlerin ve yöntemlerin validasyon durumu;
- Mamul paketlerin incelemesi;
- İlgili yerlerde, ithalattan sonra ifa edilmiş herhangi bir tahlilin ya da testin sonuçları;
- Stabilite raporları;
- Saklama ve sevkiyat koşullarının kaynağı ve tasdiki;
- İmalatçının kalite sistemine dair denetim raporları;
- İmalatçının araştırma ürünleri ya da karşılaştırma ürünlerinin ihracat için imalatına, ihracat ülkesindeki uygun makamların yetki verdiğini onaylayan belgeler;
- İlgili yerlerde, pazarlama yetkisini düzenleyen gereklilikler, tatbik edilebilir İİU standartları ile İİU'ne uygunluğa dair herhangi bir resmi tasdik;
- Mesul Müdürün, serinin kalitesi hakkında haberdar olduğu diğer tüm etkenler.

41. Yukarıdaki unsurların ilişkili olup olmadığını ürünün menşei ülkesi, imalatçı, ürünün pazarlanmış statüsü (ruhsatlı mı, değil mi?) ile geliştirme süreci gibi etkenler belirler. Sponsor, mesul müdürün seriyi sertifikalandırırken hesaba kattığı unsurların, ilgili mevzuat gereğince sunduğu bilgilerle tutarlı olmasını temin etmelidir.

42. Ambalajlama ve etiketleme işlemi araştırma merkezinde veya Bakanlıkça onaylı depolarda yapılması gerekiyor ise, tercihen sorumlu araştırmacının gözetimi altında eğer bu mümkün değil ise bu konuda uygun olarak eğitilmiş olan monitör (izleyici) bu ilave etiketlemeyi yine sorumlu araştırmacının gözetimi altında yapabilir bu durumda mesul müdürün işlemi sertifikalandırması gerekmez. Nihai olarak destekleyici bu işlemlerin İİU prensiplerine uygun olarak yapılmasından ve kayıt altına alınmasından sorumludur bu tür durumlarda mesul müdürden gerekli bilgi ve tavsiyeleri almalıdır

SEVKİYAT

43. İki aşamalı bir serbest bırakma prosedürünün tamamlanmasına dek, araştırma ürünleri destekleyicinin kontrolünde kalmalıdır: Mesul Müdür tarafından sertifikasyon; ilgili mevzuata uygun olarak (klinik bir araştırmanın başlatılması) gerekliliklerinin yerine getirilmesini takiben serbest bırakma. Tüm basamaklar kayıt edilmeli ve ilgili araştırma dosyasında bulundurulmalıdır. Sponsor klinik araştırma başvurunda verilen detaylar ile otorite tarafından onaylanan bilgilerin tutarlı olmasını sağlamalıdır. Bu gereklilik için uygun düzenlemeler yapılmalıdır. Pratik olarak bu durum; ürün spesifikasyon dosyası ve teknik anlaşma için yapılacak değişiklik kontrol prosesinin mesul müdür ile sponsor arasında yapılacak anlaşmada bulunması ile sağlanabilir.

44. Araştırma ürünlerinin sevkiyatı, sevkiyat emrinde destekleyici tarafından ya da onun adına verilen talimatlara göre yürütülmelidir.

45. Araştırma ürünleri sorumlu araştırmacı mahalline sevk edilmeden önce, kod çözme düzenlemeleri uygun, sorumlu personele verilmelidir.

46. İmalatçı ya da ithalatçının yaptığı sevkiyatların ayrıntılı bir envanteri saklanmalıdır. Özellikle muhatabın kimliğinden bahsedilmelidir.

47. Araştırma ürünlerin bir araştırma merkezinden diğerine nakli istisna olarak kalmalıdır. Bu tür nakiller standart çalışma yöntemleriyle karşılanmalıdır. Ürünün imalatçının kontrolü

dışındaki geçmişi, ürünün nakil için uygunluğunun değerlendirilmesinin bir parçası olarak, örneğin araştırma izleme raporları ve orijinal araştırma merkezi saklama koşulları kayıtları vasıtalarıyla gözden geçirilmelidir ve mesul müdürün tavsiyesine başvurulmalıdır. Ürün, gerekirse yeniden etiketlenmesi ve bir mesul müdür tarafından sertifikasyonu için imalatçıya veya yetkili diğer bir imalatçıya iade edilmelidir. Kayıtlar saklanmalı ve tam olarak izleyebilme imkanı sağlanmalıdır.

ŞİKAYETLER

48. Ürünün kalitesinden doğabilecek bir şikayete ilişkin yürütülen herhangi bir tetkikin sonuçları, imalatçı ya da ithalatçı ile destekleyici (eğer farklıysa) arasında görüşülmelidir. Araştırma, ürün geliştirme ve gönüllüler üzerindeki herhangi bir potansiyel etkisinin değerlendirilmesi amacıyla, bu görüşmeye Mesul Müdür ve ilgili klinik araştırmadan sorumlu kişiler de dahil edilmelidir.

GERİ ÇEKME VE İADELER

Geri Çekme

49. Araştırma ürünlerinin geri alınması ve bu geri alımın belgelenmesi usullerine destekleyici, imalatçı ya da farklı olduğu yerlerde ithalatçıyla işbirliği içerisinde mutabakat vermelidir. Sorumlu Araştırmacı, destekleyici ve izleyici geri alım usulleri kapsamındaki yükümlülüklerini bilmeli ve yerine getirmelidir.

50. Destekleyici, herhangi bir karşılaştırma ürünü ya da klinik bir araştırmada kullanılacak diğer bir ilacın tedarikçisinin, tedarik edilen herhangi bir ürünün geri çekilmesi ihtiyacı halinde kendisiyle iletişim kuracak bir sisteme sahip bulunduğuna emin olmalıdır.

İadeler

51. Araştırma ürünleri, onaylı, yazılı usullerde belirtilen ve destekleyicinin tanımladığı, üzerinde mutabık kalınan şartlarda iade edilmelidir.

52. İade edilen araştırma ürünleri açıkça tanımlanarak, uygun şekilde denetlenen, bu amaca tahsis edilmiş bir alanda saklanmalıdır. İade edilen araştırma ürünlerinin envanter kayıtları tutulmalıdır.

İMHA

53. Kullanılmayan ve/veya iade edilen, araştırma ürünlerinin imhasından destekleyici sorumludur. Araştırma ürünleri, bu yüzden, destekleyiciden önceden yazılı yetki alınmadan imha edilmemelidir.

54. Teslim edilen, kullanılan ve geri çekilen ürün miktarı her bir araştırma merkezi ile her bir araştırma süresi için destekleyici tarafından ya da onun adına kaydedilmelidir, mutabakat sağlanmalıdır ve tasdik edilmelidir. Belirli bir araştırma merkezi veya belirli bir araştırma

süresi için, araştırma ürünlerinden kullanılmayanların imhası, ancak tüm fireler araştırıldıktan, tatmin edici şekilde açıklandıktan ve mutabakatın kabulünden sonra gerçekleştirilmelidir. İmha işlemlerinin kaydında tüm işlemlerin nedenleri açıklanmalıdır. Kayıtlar destekleyici tarafından saklanmalıdır.

55. Araştırma ürünleri imha edilirken, imhaya dair tarihli/onaylı bir sertifika ya da destekleyiciye verilmeli ve bu konuda Bakanlık bilgilendirilmelidir. Bu belgeler, serileri ve/veya katılan gönüllü sayıları ile fiili olarak imha edilen miktarı açıkça tanımlamalı veyahut bunların takibine olanak sağlamalıdır.

EK1. TABLO 1. ETİKET AYRINTILARININ ÖZETİ (Madde 26 ile 30)

a) sponsorun, sözleşmeli araştırma kurumunun/kuruluşunun ya da sorumlu araştırmacının adı, adresi ve telefon numarası (ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırmak için temas kurulacak esas kişi);

b) farmasötik dozaj biçimi, kullanım yolu, dozaj birimi miktarı ile açık etiketli araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve güç/etkililik;

c) içeriğini ve ambalajlama işlemini tanımlamak için seri ve/veya kod numarasını;

d) şayet başka bir yerde açıklanmamışsa, araştırmanın, araştırma merkezinin, sorumlu araştırmacının ve destekleyicinin tespitine imkan veren bir deneme referans kodu;

e) gönüllü kodu;

f) sorumlu araştırmacının ismi (eğer (a) veya (d) kısmına dahil edilmemişse); kullanma talimatları (gönüllü veya ürünü kullanan kişiye hitap eden bir kitapçık ya da diğer açıklayıcı bir belgeye atıfta bulunulabilir);

g) kullanım için talimatlar (kullanım kılavuzu veya deney konusu veya ürünü alan kişiye referans yapılabilir.)

h) "Sadece klinik araştırma kullanımı içindir" ibaresi;

i) saklama koşulları;

j) ay/yıl biçiminde ve herhangi bir belirsizlikten kaçınır şekilde, kullanım süresi (hangisi uygunsa; kullanılabilirliği tarih, son kullanma tarihi, ya da yeniden test tarihi);

k) ürünün gönüllüler tarafından eve götürülmediği araştırmalar haricinde "çocukların erişemeyeceği yerlerde saklayınız" ibaresi.

GENEL KAP

Primer ve Sekonder Ambalajlama (Madde 26)

Özellikle a⁴ 'den k'ya

PRİMER AMBALAJLAMA

Primer ve sekonder ambalajlamanın birlikte olduğu her hususta (Madde 29)

a⁶ b⁷ c d e

PRİMER AMBALAJLAMA

Blisterler veya küçük ambalajlama birimleri (Madde 30)

a⁶ b^{7,8} c d e

⁴Gönüllüye bu ayrıntıları sağlayan bir kitapçık ya da kart ile bunları her zaman yanında bulundurması talimatı verilen durumlarda, ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırma ihtiyacı hakkında bilgi verebilecek esas kişinin adresi ve telefon numarasının etiket üzerinde görünmesi gerekmez (Madde 27).

⁵Dış ambalaj Madde 26'da sıralanan özellikleri taşıyorsa.

⁶Ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırma ihtiyacı hakkında bilgi verebilecek esas kişinin adresi ve telefon numarasının etiket üzerinde görünmesi gerekmez.

⁷Ağızdan alınan katı doz biçimleri için, 'kullanım yolu' çıkarılabilir.

⁸Farmasötik dozaj biçimi ile dozaj birimi miktarı çıkarılabilir.

EK 2. SERİ SERTİFİKASYONUNUN İÇERİĞİ

- 1)Klinik araştırma başvurusunda belirtildiği şekilde, ürünlerin isimleri/ürünlerin tanımlayıcıları
- 2)Sponsor protokol kod numarası
- 3)Büyüklik
Araştırma ürününün aktif maddesinin tanımlayıcı adı ve birim doz başına düşen miktarı (plasebo dahil). Bu bilginin sağlanması, araştırmayı körlememelidir.
- 4)Dozaj formu (farmasötik form)
- 5)Ambalaj büyüklüğü (kabın bileşenleri) ve tipi (örneğin; ampul, şişe, blister, vb.)
- 6)Seri numarası
- 7)Son kullanma/ retest tarihi
- 8)Mesul müdür tarafından düzenlenen sertifikanın saklandığı üreticinin adı ve adresi
- 9)8.maddede belirtilen üretim tesisine dair üretim yeri izin belgesi
- 10)Yorumlar, özel notlar
- 11)Mesul müdür ile alakalı olduğu düşünülen ek bilgi, varsa.
- 12)Sertifikasyon bildirisi
- 13)“Bu serinin klinik araştırmalarla ilgili mevzuata uygunluğunu onaylarım”
- 14)Sertifikayı imzalayan mesul müdürün adı
- 15)İmza
- 16)İmzanın tarihi

EK 12

İNSAN KANI VEYA PLAZMADAN ELDE EDİLEN TIBBİ ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ

İçindekiler

Sözlük

1. Kapsam
2. Prensipler
3. Kalite Yönetimi
4. İzlenebilirlik ve Toplama Sonrası Önlemler
5. Tesisler ve ekipmanlar
6. Üretim
7. Kalite Kontrol
8. Ara Ürün ve Bitmiş Ürünlerin Serbest Bırakılması
9. Plazma havuzu numunelerinin saklanması
10. Atık imhası

SÖZLÜK

Kan

Bir donörden alınan ve transfüzyon veya diğer üretim amaçları için işlenen tam kandır.

Kan bileşeni

Bir kan bileşeni, çeşitli yöntemlerle hazırlanabilen terapötik bir kan bileşenidir (kırmızı hücreler, beyaz hücreler, plateletler ve plazma).

Kan kuruluşu

Bir kan kuruluşu, amacı ne olursa olsun insan kanının ve kan bileşenlerinin toplanması ve test edilmesinden ve bunların işlenmesinden, saklanmasından ve transfüzyon amacıyla dağıtımından sorumlu olan herhangi bir kurum veya kuruluştur. Hastane kan bankaları bu tanım içinde yer almazken, plazma aferezi gerçekleştirilen merkezler bu tanıma dahildir.

Kan ürünleri

Kan ürünü, insan kanı veya plazmasından üretilen herhangi bir terapötik üründür.

Fraksiyonasyon, fraksiyonasyon tesisi

Fraksiyonasyon, bir tesiste (fraksiyonasyon tesisi) plazma bileşenlerinin çöktürme ve kromatografi gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal yöntemlerle ayrıştırıldığı / saflaştırıldığı bir üretim prosesidir.

İyi Uygulama Kılavuzları

İyi uygulama kılavuzları, kan kuruluşlarındaki kalite sistemleri için tanımlanan standartlara ve spesifikasyonlara yorum katmaktadır.

İnsan kanı veya insan plazmasından elde edilen tıbbi ürünler

İnsan kanı veya insan plazmasından elde edilen tıbbi ürünler, özel kuruluşlar veya kamu kuruluşları tarafından endüstriyel olarak hazırlanmış kan bileşenlerine dayanan tıbbi ürünlerdir.

Fraksiyonasyon için plazma

Fraksiyonasyona yönelik plazma, bir antikoagülan içeren kaptan toplanan kandan hücresel elementlerin ayrılmasından sonra veya bir aferez prosedüründe anti-koagüle edilmiş kanın sürekli filtrasyonu veya santrifügasyonu ile ayrıştırılmasını takiben insan kanının geride kalan sıvı kısmıdır. Başta albümin, koagülasyon faktörleri ve insan kaynaklı immüoglobulinler olmak üzere, plazmadan elde edilen tıbbi ürünlerin üretimi için kullanılmaktadır ve Avrupa Farmakopesi "Fraksiyonasyona yönelik insan plazması" monografında tanımlanmaktadır.

Plazma Ana Dosyası (PMF)

Plazma Ana Dosyası müstahzar ruhsatnamesine yönelik dosyadan ayrı olan, tek başına kullanılan bir dokümandır. Plazma, plazmadan elde edilen ilaçlar veya tıbbi cihazların bir parçası olan etkin maddelerin, alt/ara fraksiyonların ve yardımcı madde bileşenlerinin üretimi için bir başlangıç maddesi ve/veya ham madde olarak kullanılan insan plazmasının bütünü hakkındaki ayrıntılı bilgileri içermektedir.

İşleme

İşleme, kanın toplanmasından bir kan bileşeninin elde edilmesine kadarki sürede gerçekleştirilen kan bileşeninin hazırlanmasındaki herhangi bir adımdır (örn, kan bileşenlerinin ayrıştırılması ve dondurulması). Bu ekte, işleme, aynı zamanda fraksiyonasyon için kullanılacak olan plazmaya özgü olarak kan kuruluşunda gerçekleştirilen işlemleri de kapsamaktadır.

Mesul Müdür

Mesul müdür, 23 Ekim 2003 tarih ve 25268 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği'nde bahsedilen kişidir.

Sorumlu Kişi

Kan veya kan bileşenlerinin her biriminin toplanıp test edilmesini sağlayan, ruhsatlandırma gibi işlemlerde Bakanlığa bilgi sağlayabilecek yetkili kişi.

1. Kapsam

- 1.1 Bu ekteki hükümler, fraksiyonlarına ayrılmış veya ithal edilmiş olan, insan kanı veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünler için geçerlidir. Ek, aynı zamanda bu ürünlerin başlangıç maddeleri için de (örn. insan plazması) geçerlidir. Gereklilikler aynı zamanda tıbbi cihazlara dahil edilmiş stabil insan kanı veya insan plazması türevleri (örn. Albümin) için de kullanılabilir.
- 1.2 Bu ek, insan kanı veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünlerin üretimi ve fraksiyonasyonu için kullanılan insan plazmasının işlenmesi, saklanması ve aktarımına yönelik spesifik İyi İmalat Uygulamaları (İİU) gerekliliklerini tanımlamaktadır.
- 1.3 Bu ek, başlangıç maddesinin ithal edilmesi durumunda kullanılacak spesifik hükümler de içermektedir.
- 1.4 Bu ek, transfüzyona yönelik kan bileşenleri için geçerli değildir.

2. Prensipler

2.1 İnsan kanından veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünler (ve başlangıç maddeleri olarak kullanılan etkin maddeleri), İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzunda belirtilen şekilde prensiplere ve ilgili ürün ruhsat dosyasında belirtilen gerekliliklere uygun olmalıdır. Bunlar biyolojik tıbbi ürün olarak kabul edilmektedir ve başlangıç maddeleri, insan kaynaklı hücre veya sıvı (kan veya plazma dahil) gibi biyolojik maddeleri içermektedir. Kaynak materyalin biyolojik yapısına bağlı olarak bazı özellikler söz konusudur. Örneğin, hastalık bulaştırıcı maddeler, özellikle virüsler, kaynak materyali kontamine edebilmektedir. Bu sebeple, bu ürünlerin kalitesi ve güvenilirliği, menşeleri ve kaynak materyallerinin kontrolüne ve enfeksiyöz marker testi, virüs uzaklaştırma ve virüs inaktivasyonu da dahil olmak üzere sonraki üretim prosedürlerine bağlıdır.

2.2 Prensip, tıbbi ürünler için başlangıç materyali olarak kullanılacak etkin maddelerin İyi İmalat Uygulamaları prensipleri ve kılavuzlarına uygun olması gerekmektedir. Toplama işlemi ve testlerin, İyi uygulama kılavuzlarında yorumlanan standartlar ve spesifikasyonlara sahip uygun kalite sistemleri uyarınca gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Buna ek olarak, Avrupa Farmakopesi monografları da izlenmelidir.

2.3 Toplama işlemi ve testlerini takip eden sonraki tüm adımlar için (örn. işleme (ayırıştırma dahil), dondurma, saklama ve üreticiye nakliyat) Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliği gereklilikleri geçerlidir ve bu sebeple bu işlemler İyi İmalat Uygulamaları prensipleri ve kılavuzları uyarınca gerçekleştirilmelidir. Normal koşullarda, bu aktiviteler, üretim yeri izin belgesi olan bir kuruluşta mesul müdür gözetiminde gerçekleştirilmelidir. Fraksiyonasyona yönelik plazma ile ilgili spesifik bir proses adımı bir kan kuruluşunda gerçekleştirildiğinde, bir sorumlu kişi bulunması

halinde, mesul müdür atanması uygun olmayabilir. Bu husus ile ilgili olarak ve mesul müdürün yasal sorumluluklarının uygun şekilde yerine getirildiğinden emin olmak üzere, fraksiyonasyon tesisi/üretici, kan kuruluşu ile İÜ Kılavuzu Bölüm 7'de belirtilen şekilde, uygunluğun sağlanması için ayrıntılı gereklilikleri ve ilgili sorumlulukları tanımlayan bir sözleşme imzalamalıdır. Kan kuruluşunun sorumlu kişisi ve fraksiyonasyon/üretim tesisinin mesul müdürü bu sözleşmenin oluşturulmasında katkıda bulunmalıdır. Mesul müdür, kan kuruluşunun sözleşmeye uygun olduğunu doğrulamak için denetimler gerçekleştirmelidir.

2.4 Plazmadan elde edilen tıbbi ürünlerin başlangıç maddesiyle ilgili dokümantasyon ve diğer düzenlemelere ilişkin spesifik gereklilikler Plazma Ana Dosyası'nda tanımlanmalıdır.

3. Kalite Yönetimi

3.1 Kalite yönetimi, donör seçiminden bitmiş ürün teslimatına kadar tüm aşamaları kapsamalıdır.

3.2 Tıbbi ürünlerin üretimi için kaynak materyal olarak kullanılan kan veya plazma kan kuruluşları tarafından toplanmalı ve uygun kalite sistemlerine sahip olan bir laboratuarda test edilmelidir.

3.3 Plazma, yalnızca onaylanmış tedarikçilerden satın alınmalıdır.

3.4 Denetimler de dahil olmak üzere, tedarikçi kalifikasyonu yazılı prosedürler uyarınca fraksiyonasyon tesisi/bitmiş ürün üreticisi tarafından gerçekleştirilmelidir. Tedarikçilerin yeniden kalifikasyonu, risk bazlı bir yaklaşım uygulanarak düzenli aralıklarla gerçekleştirilmektedir.

3.5 Fraksiyonasyon tesisi/bitmiş ürün üreticisi tedarikçi kan kuruluşları ile yazılı sözleşmeler oluşturmalıdır. Bu sözleşmeler en azından aşağıdaki temel hususlara değinmelidir:

- Görevlerin ve ilgili sorumlulukların tanımı
- Kalite sistemi ve dokümantasyon gereklilikleri
- Donör seçim kriteri ve testleri
- Kanın kan bileşenlerine/plazmaya ayrılmasına ilişkin gereklilikler
- Plazmanın dondurulması
- Plazmanın saklanması ve aktarılması
- İzlenebilirlik ve bağış sonrası / toplama bilgileri (yan etkiler de dahil).

Kan kuruluşu tarafından tedarik edilen tüm birimlerin test sonuçları, fraksiyonasyon tesisine / tıbbi ürün üreticisine sunulmalıdır. Buna ek olarak, sözleşmeli (fson) tesislere verilen fraksiyonasyon adımları da yazılı bir sözleşmede tanımlanmalıdır.

3.6 Ürünlerin kalitesini, güvenilirliğini veya izlenebilirliği etkileyebilecek tüm değişikliklerin planlanması, değerlendirilmesi ve belgelenmesi için resmi bir değişiklik kontrol sistemi uygulanmalıdır. Önerilen değişikliklerin potansiyel etkisi değerlendirilmelidir. Başta viral inaktivasyon ve uzaklaştırma adımları olmak üzere, ilave testler ve validasyon ihtiyacı belirlenmelidir.

3.7 Enfeksiyöz maddeler ve yeni enfeksiyöz maddelerden kaynaklanan riskin en aza

indirilmesi için uygun bir güvenlik stratejisi bulunmalıdır. Bu strateji, aşağıdakilerin yer aldığı bir risk değerlendirmesini içermelidir:

- Plazma işlenmeden (geriye dönük birimleri ayırmak için¹) önce envanterde bekletme süresi (dahili karantina süresi) tanımlanmalıdır.
- Enfeksiyöz maddeler veya yerine geçen maddelere yönelik testlerin ve/veya virüs azaltma aşamasının tüm özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Virüs azaltma kapasitesi, havuz boyutu ve üretim proseslerinin diğer ilgili özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

4. İzlenebilirlik ve Toplama Sonrası Önlemler

4.1 Her bağışın, kan kuruluşu aracılığıyla donörden ve bağıştan başlayarak tıbbi ürün serisi, vb.'e kadar izlenebilmesine olanak sağlayan bir sistem bulunmalıdır.

4.2 Ürünün izlenebilirliğine ilişkin sorumluluklar tanımlanmalıdır (açık bir husus kalmamalıdır):

- kan kuruluşundaki donörden ve bağıştan, fraksiyonasyon tesisine kadar (bu, kan kuruluşundaki sorumlu kişinin sorumluluğundadır),
- Fraksiyonasyon tesisinden tıbbi ürün üreticisi ve sekonder tesislere kadar (tıbbi ürün üreticisi veya tıbbi cihaz üreticisi) (bu mesul müdürün sorumluluğundadır).

4.3 Tam izlenebilirlik için gerekli veriler en az 30 yıl boyunca saklanmalıdır.

4.4 Kan kuruluşları (test laboratuvarları da dahil) ve fraksiyonasyon tesisi / üretici arasındaki sözleşmeler ile, izlenebilirlik ve toplama sonrası önlemlerin, plazmanın toplanmasından itibaren nihai ürünlerin serbest bırakılmasından sorumlu tüm üreticilere kadarki zinciri kapsadığından emin olunmalıdır.

4.5 Kan kuruluşları, ürünün kalitesini ve güvenilirliğini etkileyebilecek olayları ve donör kabulü veya plazmanın serbest bırakılmasından sonra (örn. geriye dönük bilgiler) (toplama sonrası bilgileri) tespit edilen ilgili bilgileri fraksiyonasyon tesisine / üreticiye bildirmelidir. Ayrıca; bu bilgiler fraksiyonasyon tesisinden/üreticiden Bakanlığa gönderilmelidir.

4.6 Bölüm 4.5'te tanımlanan bildirim prosedürü, mevcut bir ruhsatın/sertifikanın/onayın Bakanlıkça kan kuruluşunda yaptığı denetim sonucunda geri alınması durumunda da geçerlidir.

4.7 Toplama sonrası bilgilerin yönetimi, Bakanlığın bilgilendirilmesine ilişkin zorunluluklar ve prosedürler göz önünde bulundurularak, standart çalışma prosedürlerinde tanımlanmalıdır. Avrupa İlaç Ajansı tarafından yayınlanan "Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products" isimli notun güncel versiyonunda tanımlanan şekilde toplama sonrası önlemler bulunmalıdır.

¹ Yüksek riskli bir donörden alınan kanın işlenmemesi gerektiği tespit edilmeden önce (örneğin bir pozitif test sonucundan dolayı) tanımlanan bir periyotta (ulusal bazda veya / AB’de tanımlandığı şekilde) bağışlanan plazma birimleridir.

5. Tesisler ve Ekipmanlar

5.1 Mikrobiyolojik kontaminasyonu veya plazma havuzuna yabancı madde girişini en aza indirmek için, plazma ünitelerinin eritilmesi ve birleştirilmesi, en azından İÜ Kılavuzu Ek 1’de tanımlanan Sınıf D gerekliliklerine uygun bir alanda gerçekleştirilmelidir. Yüz maskeleri ve eldivenler de dahil olmak üzere, uygun kıyafetler giyilmelidir. Üretim prosesi sırasındaki diğer tüm açık müdahaleler, İÜ Kılavuzu Ek 1’in gerekliliklerine uygun koşullar altında yapılmalıdır.

5.2 Çevresel izleme, plazma kaplarının “açılması” sırasında ve sonraki eritme ve birleştirme proseslerinde, İÜ Kılavuzu Ek 1 uyarınca düzenli olarak gerçekleştirilmelidir. Kabul sınırları belirtilmelidir.

5.3 Plazmadan elde edilen tıbbi ürünlerin üretiminde, uygun viral inaktivasyon veya uzaklaştırma prosedürleri kullanılmalı ve işlem görmüş ürünlerin işlem görmemiş ürünler ile çapraz kontaminasyonuna karşı önlem alınmalıdır. Viral inaktivasyon işleminden sonra, üretim adımları için özel ve farklı tesisler ve ekipmanlar kullanılmalıdır.

5.4 Rutin üretimin validasyon çalışmaları sırasında kullanılan virüsler ile kontamine olma riskini önlemek için, üretim sırasında virüs azaltma yöntemlerinin validasyonu gerçekleştirilmemelidir. Validasyonun gerçekleştirilmesi için Avrupa İlaç Ajansı tarafından yayınlanan “Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses” isimli kılavuzun son versiyonundan faydalanılabilir.

6. Üretim

Başlangıç maddesi

6.1 Başlangıç maddesi Avrupa Farmakopesi’nin ilgili tüm monografların gerekliliklerine ve Plazma Ana Dosyası da dahil olmak üzere, ilgili ruhsat dosyasında belirtilen koşullara uygun olmalıdır. Bu gereklilikler kan kuruluşu ve fraksiyonasyon tesisi/üretici arasındaki yazılı sözleşmede tanımlanmalı ve kalite sistemi ile kontrol edilmelidir.

6.2 Toplama türüne bağlı olarak (tam kan toplama veya otomatik aferez) farklı proses adımları gerekli olabilir. Tüm proses adımları (santrifüjasyon ve/veya ayrıştırma, numune alma, etiketleme, dondurma) yazılı prosedürlerle tanımlanmalıdır.

6.3 Başta etiketleme sırasında olmak üzere, birim ve numunelerde meydana gelebilecek karışıklıklar ve kontaminasyondan (örn. tüp segmentlerini keserken/kapları kapatırken) kaçınılmalıdır.

6.4 Dondurma, plazmada değişken halde bulunan proteinlerin (örn. pıhtılaşma faktörü) geri kazanımı için kritik bir adımdır. Bu sebeple, dondurma işlemi, valide edilmiş bir yöntem uyarınca toplama işleminden sonra mümkün olan en kısa süre içerisinde gerçekleştirilmelidir (bkz. Avrupa Farmakopesi monograf no. 0853 “*Fraksiyonasyona Yönelik İnsan Plazması*” ve

ilgili olduğu takdirde monograf no. 1646 “*Virüs inaktivasyonu için birleştirilmiş ve işlem görmüş insan plazması*”).

6.5 Kan veya plazmanın saklanması ve nakliyesi, fraksiyonasyon tesisine aktarım zincirinde yer alan her aşamada tanımlanmalı ve kaydedilmelidir. Tanımlanan sıcaklıktaki sapmalar fraksiyonasyon tesisine bildirilmelidir. Kalifiye edilmiş ekipman ve valide edilmiş prosedürler kullanılmalıdır.

Fraksiyonasyona yönelik plazmanın başlangıç maddesi olarak sertifikasyonu/serbest bırakılması

6.6 Fraksiyonasyona yönelik plazma, sadece bitmiş ürünün üretimi için gerekli kaliteyi sağlayan sistemler ve prosedürler ile serbest bırakılmalıdır (bir karantina statüsünden). Fraksiyonasyona yönelik plazmanın ilgili yazılı sözleşmelerde tanımlı gereklilikler ve spesifikasyonlara uygun olduğu ve tüm adımların uygun görülen şekilde İyi Uygulama ve İU Kılavuzları uyarınca gerçekleştirildiği sorumlu kişi tarafından belgelendirildikten sonra plazma fraksiyonasyon tesisi/üreticisine gönderilmelidir.

6.7 Plazma birimleri fraksiyonasyon tesisine alındıktan sonra mesul müdür sorumluluğunda fraksiyonasyon için serbest bırakılmalıdır. Bu mesul müdür, plazmanın ilgili tüm monograflara ve Plazma Ana Dosyası dahil ilgili ruhsat dosyasında belirtilen koşullara uyduğunu doğrulamalıdır.

Fraksiyonasyona yönelik plazmanın işlenmesi

6.8 Fraksiyonasyon prosesinde kullanılan adımlar, ürün ve üreticiye göre değişiklik göstermekte olup, genelde potansiyel kontaminasyonun inaktivasyonuna ve/veya uzaklaştırılmasına katkıda bulunabilecek birkaç fraksiyonasyon/saflaştırma prosedürü içermektedir.

6.9 Birleştirme, havuzdan numune alma ve fraksiyonasyon/saflaştırma ve virüs inaktivasyonu/uzaklaştırma proseslerine ilişkin gereklilikler tanımlanmalı ve bütünüyle uygulanmalıdır.

6.10 Viral inaktivasyon prosesinde kullanılan yöntemler, valide edilmiş prosedürlere ciddi bir şekilde bağlı kalınarak ve virüs validasyon çalışmalarında kullanılan yöntemlere uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Virüs inaktivasyon prosedürlerindeki başarısızlıklara ilişkin ayrıntılı bir inceleme yapılmalıdır. Virüs azaltma prosedürlerinde herhangi bir sapma nihai ürün bakımından bir güvenilirlik riski ile sonuçlanabileceğinden, valide edilmiş üretim prosesine bağlılık bu prosedürlerde özellikle önemlidir. Bu riskin dikkate alındığı prosedürler kullanılmalıdır.

6.11 Yeniden işleme veya yeniden çalışma ancak bir kalite risk yönetimi uygulaması gerçekleştirildikten sonra ve ilgili ürün ruhsatında tanımlı işleme adımları kullanılarak gerçekleştirilebilir.

6.12 Bir virüs azaltma prosesine tabi tutulmuş ürünleri veya ara maddeleri böyle bir prosese tabi tutulmayanlardan açıkça ayırmaya/ayırt etmeye yönelik bir sistem kullanılmalıdır.

6.13 Kapsamlı bir risk yönetim prosesinin sonucuna bağlı olarak (epidemiyojideki olası farklılıkları dikkate alarak) kaynaklı plazma/ara maddelerin aynı tesiste işlenmesi durumunda net bir ayırma ve tanımlı valide edilmiş temizlik prosedürlerini içeren kampanya bazında

üretim uygulanmalıdır.

6.14 Saklanması planlanan ara ürünler için stabilite verilerine dayalı bir raf ömrü belirlenmelidir.

6.15 Nakliye zincirinin herhangi bir aşamasındaki ara madde ve bitmiş tıbbi ürünlere ilişkin saklama ve taşıma aşaması belirtilip kaydedilmelidir. Kalifiye edilmiş ekipman ve valide edilmiş prosedürler kullanılmalıdır.

7. Kalite Kontrol

7.1 Virüsler veya diğer enfeksiyöz ajanlara yönelik test gereklilikleri, enfeksiyöz ajanlarla ilgili edinilen yeni bilgiler ışığında ve uygun, valide edilmiş test yöntemlerinin mevcudiyetine göre değerlendirilmelidir.

7.2 İlk homojen plazma havuzu (kriyo çökeltinin plazma havuzundan ayrılmasından sonra), ilgili Avrupa Farmakopesi monografları uyarınca, uygun hassasiyet ve özgünlükteki test yöntemleri kullanılarak test edilmelidir.

8. Ara ve bitmiş ürünlerin serbest bırakılması

8.1 Sadece test edilmiş plazma havuzlarından elde edilen, virüs markerleri/antikorları bakımından negatif olduğu tespit edilen ve spesifik virüs yok etme (cut-off) sınırları dahil olmak üzere ilgili Avrupa Farmakopesi monografları ve onaylanmış spesifikasyonlar (örn.; Plazma Ana Dosyası) ile uyumlu bulunan seriler serbest bırakılmalıdır.

8.2 Kurum içinde işlenmesi ve farklı bir tesise dağıtımı planlanan ara ürünler ve bitmiş ürünler mesul müdür tarafından, onaylı ürün ruhsatnamesine uygun olarak serbest bırakılmalıdır.

9. Plazma havuzu numunelerinin saklanması

Bir plazma havuzu birden fazla seri ve/veya ürün üretiminde kullanılabilir. Her bir havuzdan alınan numuneler ve ilgili kayıtlar, havuzdan elde edilen en uzun raf ömrüne sahip bitmiş tıbbi ürünün son kullanma tarihinden sonra en az bir yıl süreyle saklanmalıdır.

10. Atık imhası

Atık, tek kullanımlık ve reddedilmiş ürünlerin (örn.; kontamine birimler, enfekte donörlerden alınan birimler, tarihi geçmiş kan, plazma, ara ürün veya bitmiş ürünler) güvenli ve belgelendirilmiş şekilde saklanması ve imhası için yazılı prosedürler bulunmalıdır.

EK 13

KALİFİKASYON VE VALIDASYON

Prensip

1. Bu ek, ilaç ürünlerinin üretimine uygulanabilecek kalifikasyon ve validasyon prensiplerini tarif eder. İİU'nun gerekliliklerinden biri olarak, Üreticiler belirli işleri yaparken kritik yönlerin kontrolünü güvence altına alacak nasıl bir validasyon işine gereksinim duyulduğunu tanımlamalıdır. Ürünün kalitesini etkileyebilecek olan tesis, ekipman ve işlemlerdeki belirgin değişiklikler valide edilmelidir. Validasyonun genişliğini ve etki alanını belirlemek için bir risk değerlendirme yaklaşımı kullanılmalıdır.

VALIDASYON PLANLAMASI

2. Tüm validasyon aktiviteleri planlanmalıdır. Validasyon programının ana elemanları açıkça tarif edilmeli ve bir validasyon ana planı (VAP) veya onun dengi bir doküman dahilinde raporlanmalıdır.

3. VAP; kısa, özlü ve açık olan bir özet doküman olmalıdır.

4. VAP en az aşağıdaki verileri içermelidir:

- (a) Validasyon politikası;
- (b) Validasyon aktivitelerinin örgütsel yapısı;
- (c) Valide edilecek işlemlerin, tesislerin, ekipmanların ve sistemlerin özeti;
- (d) Dokümantasyon şekli: Protokol ve raporlarda kullanılacak olan şekil;
- (e) Planlama ve listeleme;
- (f) Değişiklik kontrolü;
- (g) Var olan dokümanlara verilen referanslar.

5. Büyük projelerde, ayrı Validasyon Ana Planlarının oluşturulması gerekli olabilir.

DOKÜMANTASYON

6. Kalifikasyon ve validasyonun nasıl yürütüleceğini belirleyen yazılı bir protokol bulunmalıdır. Protokol incelenmeli ve onaylanmış olmalıdır. Protokol kritik adımları ve kabl kriterlerini belirlemelidir.

7. Kalifikasyon ve/veya validasyon protokolünü çapraz referanslayan bir rapor hazırlanmalı, edinilen sonuçlar özetlenmeli, gözlenen sapmalar hakkında yorumda bulunulmalı ve eksiklikleri düzelterek değişiklikler için tavsiyeler dahil olmak üzere gerekli sonuçlar çıkarılmalıdır. Protokolde belirlenenin dışında planda yapılacak değişiklikler uygun açıklamalarla dokümante edilmelidir.

8. Tatmin edici bir kalifikasyon işleminin ardından kalifikasyon ve validasyonun bir sonraki adımı için resmi serbest bırakma, yazılı bir izin şeklinde yapılmalıdır.

KALİFİKASYON

Dizayn Kalifikasyonu

9. Yeni tesislerin, sistemlerin veya ekipmanların ilk unsuru dizayn kalifikasyonu (DK) olabilir.

10. Dizaynın İİU'ya uygunluğu gösterilmeli ve dokümente edilmelidir.

Kurulum Kalifikasyonu

11. Kurulum kalifikasyonu (KK) yeni veya değiştirilmiş tesisler, sistemler ve ekipmanlar üzerinde yapılmalıdır.

12. KK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsamalıdır:

- (a) Ekipmanların kurulumu, boru döşenmesi, hizmetler ve cihazların güncel mühendislik çizimleri ve şartlarına uygun kontrolü;
- (b) Tedarikçi operasyon ve çalışma talimatlarının ve bakım gerekliliklerinin toplanması ve karşılaştırılması;
- (c) Kalibrasyon gereksinimleri;
- (d) Yapı malzemelerinin onaylanması.

İşlevsel Kalifikasyon

13. İşlevsel kalifikasyon (İK) kurulum kalifikasyonunu izlemelidir.

14. İK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsamalıdır:

- (a) işlemlerin, sistemlerin ve ekipmanların bilgisiyle geliştirilmiş testler;
- (b) bazen "en kötü koşul" senaryosu da denen alt ve üst işlem limitlerini içeren bir dizi koşul veya koşullar dizisini kapsayan testler.

15. Başarılı bir işlevsel kalifikasyonun tamamlanması, kalibrasyonun, operasyon ve temizlik prosedürlerinin, operatör eğitiminin ve engelleyici bakım gereklilerinin sonlandırılmasına izin vermelidir. Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların resmi olarak "serbest bırakmasına" izin vermelidir.

Performans Kalifikasyonu

16. Performans kalifikasyonu (PK) kurulum kalifikasyonu ve işlevsel kalifikasyonun başarıyla tamamlanmasının ardından gelmelidir.

17. PK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsamalıdır:

- (a) İşlem, faaliyet, sistem ve ekipman hakkındaki bilgilerle geliştirilen ve üretim materyali, kalifiye denk ürün veya benzer ürün kullanılan testler;
- (b) alt ve üst işlev limitlerini içeren koşul veya bir dizi koşulu kapsayan testler.

18. PK ayrı bir aktivite olarak tanımlanmasına rağmen, bazı durumlarda onu İK ile bağlantılı olarak uygulamak uygun olur.

Oluşturulmuş (kullanımda olan) tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların kalifikasyonu

19. Operasyon ekipmanlarının kritik değişkenlerinin limitleri ve çalışma parametrelerini onaylayacak ve destekleyecek deliller bulunmalıdır. Buna ek olarak kalibrasyon, temizlik, koruyucu bakım, operasyon prosedürleri ve operatör eğitim prosedürleri ve kayıtlar dokümanite edilmelidir.

PROSES VALİDASYONU

Genel Hususlar

20. Bu bölümde anlatılacak olan prensipler ve gereklilikler farmasötik dozaj formlarının üretimine uygulanabilir. Yeni proseslerin ilk validasyonunu, değiştirilmiş proseslerin validasyonunu ve yeniden validasyonu kapsar.

21. Proses validasyonu normalde tıbbi ürünün dağıtımını ve satışı öncesi tamamlanmalıdır (ileriye dönük onaylanma). İstisnai durumlarda, eğer bu mümkün değilse, prosesleri rutin üretim sırasında valide etmek gerekli olabilir (Eş zamanlı değerlendirme). Bir süreden beri kullanılan işlemler de valide edilmelidir (Geriye dönük validasyon).

22. Kullanılacak tesisler, sistemler ve ekipmanlar vasıflandırılmak ve analitik test metotları valide edilmelidir. Validasyon işinde görev alan personel uygun biçimde eğitilmelidir.

23. Tesisler, sistemler, ekipmanlar ve işlemler, hala geçerli bir biçimde çalıştıklarının doğrulanabilmesi için periyodik olarak değerlendirilmelidir.

İleriye Dönük Validasyon

24. İleriye dönük validasyon bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsamalıdır:

- (a) İşlemin kısa bir tanımı;
- (b) Araştırılacak kritik işlem adımlarının bir özeti;
- (c) Kullanılacak ekipman/tesislerin listesi ve kalibrasyon özellikleri (ölçüm/görüntüleme/kayıt etme ekipmanları dahil);
- (d) Serbest bırakma için bitmiş ürün özellikleri;
- (e) Uygun olduğu şekliyle, analitik metotların listesi;
- (f) Kabul kriteriyle birlikte öngörülen inproses kontrolleri;
- (g) Sürdürülecek diğer testler, uygun biçimde kabul kriterleri ve analitik validasyonlarıyla birlikte;
- (h) Numune alım planı;
- (i) Kayıt ve değerlendirme sonuçları metotları;
- (j) Fonksiyonlar ve sorumluluklar;
- (k) Öngörülen zaman çizelgesi.

25. Normal koşullarda, bu tanımlanmış işlemler (belirli bileşenleriyle birlikte) kullanılarak bir dizi bitmiş ürün serisi üretilebilir. Teorik olarak sürdürülen işlem çalışmalarının sayısı ve

yapılan gözlemler, validasyon için yeterli olan verinin sağlanması, trendlerin oluşturulması ve çeşitliliğin normal yayılımına izin verilmesi için yeterli olacaktır. Nihai kabul edilmiş parametreler dahilinde üç ardışık serinin/çalışmanın proses validasyonunu oluşturması genellikle kabul edilebilir.

26. Proses validasyonu için yapılan seriler istenen endüstriyel çaptaki serilerle aynı büyüklükte olmalıdır.

27. Validasyon serilerinin satılması veya tedarik edilmesi amaçlanıyorsa, hangi koşullar altında üretildilerse o koşulların, validasyon çalışmasının başarılı sonuçları ve ruhsat ile beraber İyi İmalat Uygulamalarına tamamen uyması gerekmektedir.

Eş Zamanlı Validasyon

28. İstisnai durumlarda, rutin üretim başlamadan önce bir validasyon programının bitirilmemesi kabul edilebilir.

29. Eş zamanlı validasyonu sürdürme kararı gerekçelendirilmeli, rapor edilmeli ve yetkili personel tarafından onaylanmalıdır.

30. Eş zamanlı validasyon için dokümantasyon gereksinimleri ileriye dönük validasyon için belirtilenlerle aynıdır.

Geriye Dönük Validasyon

31. Geriye dönük validasyon sadece iyi oluşturulmuş prosesler için kabul edilebilir ve ürünün, işlem prosedürlerini veya ekipmanların bileşenlerinde güncel değişiklikler yapıldıysa uygun bulunmaz.

32. Bu tür proseslerin onaylanması geçmiş verilere dayandırılmalıdır. Söz konusu adımlar, bir neticeye ve tavsiyeye bağlanan belirli bir protokolün hazırlanmasını ve veri incelemesinin sonuç raporunu gerektirir.

33. Bu validasyon için veri kaynağı, seri işlem ve ambalajlama kayıtları, proses kontrol çizelgeleri, bakım kayıt defterleri personel değişimlerinin kayıtları, işlem kapasitesi çalışmaları, bitmiş ürün verileri trend kartları ve saklama stabilite sonuçlarını kapsamlı ama bunlarla sınırlı kalmamalıdır.

34. Geriye dönük validasyon için seçilen seriler, spesifikasyonlara uygunluğu sağlanamayan seriler de dahil olmak üzere, inceleme süresi sırasında yapılan tüm serileri temsil edebilmelidir ve işlem sürekliliğini gösterebilmek için sayıca yeterli olmalıdır. Prosesin geriye dönük validasyonu için gerekli miktar veya tipteki verilerin edinilmesinde, saklanan numunelerin ek testleri gerekebilir.

35. Geriye dönük validasyonda, genellikle işlem sürekliliğini değerlendirmek için on ile otuz ardışık seri incelenmelidir. Ama eğer uygun bulunursa daha az seri incelenebilir.

TEMİZLİK VALIDASYONU

36. Bir temizlik prosedürü etkinliğinin teyit edilmesi için temizlik validasyonu yapılmalıdır. Mikrobiyal kontaminasyon, temizlik ürünleri, ürün artıklarının taşınmasında seçim sınırlarının gerekçesi, mantıklı bir biçimde işe karışan materyallere dayandırılmalıdır. Sınırlar ulaşılabilir ve doğrulanabilir olmalıdır.

37. Artıkları veya kontaminantları tespit edecek hassaslığa sahip valide edilmiş analitik metotlar kullanılmalıdır. Her bir analitik metodun tespit sınırı kontaminant veya artığın oluşturulmuş kabul edilebilir seviyesini tespit etmek için yeterli hassaslıkta olmalıdır.

38. Normalde ekipmanın sadece ürüne temas eden yüzeyleri için temizlik prosedürlerinin validasyonu gerekir. Temas etmeyen bölümler de göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanım ve temizlik, ayrıca temizlik ve yeniden kullanım arasındaki bekleme süreleri valide edilmelidir. Temizlik aralıkları ve metotlar belirlenmelidir.

39. Benzer ürünler ve proseslerinin temizlik prosedürlerinde, benzer ürün ve proseslerinin bir temsil aralığını seçmek kabul edilebilir. "En kötü koşul" yaklaşımını kullanan tek bir validasyon çalışması kritik vakaları ele almak için kullanılabilir.

40. Genellikle metodun valide edildiğinin ispatlanabilmesi için üç ardışık temizlik prosedürü uygulaması yapılmalı ve başarılı olduğu görülmelidir.

41. "Temizlenene kadar test etmek" temizlik validasyonuna uygun bir alternatif olarak düşünülemez.

42. Ayrılacak olan maddelerin fiziko-kimyasal özelliklerini taklit eden ürünler, bu maddelerin toksik veya zararlı olduğu durumlarda istisnai olarak onların yerine kullanılabilir.

DEĞİŞİM KONTROLU

43. İşlemin tekrarlanabilirliğini veya ürün kalitesini etkileyebilecek başlangıç materyali, ürün bileşeni, işlem ekipmanı, işlem bölgesi (veya sahası), üretim metodu veya testinde veya bir başka unsurda değişiklik yapılması önerildiğinde atılacak adımları tarif eden yazılı prosedürlerin bulunması gereklidir. Değişim kontrol prosedürleri, tashih edilmiş işlemin onaylı spesifikasyonlara uygun ve istenen kalitede bir ürünle sonuçlandığını gösteren yeterli destekleyici verilerinin oluşturulduğunu güvence altına almalıdır.

44. Ürün kalitesini veya işlemin tekrarlanabilirliğini etkileyen tüm ürün değişiklikleri resmi olarak talep edilmeli, dokümanlaştırılmalı ve kabul edilmelidir. Tesis, ekipman, sistem değişikliğinin ürün üzerindeki olası etkileri risk analizini de kapsayacak şekilde değerlendirilmelidir. Yeniden kalifikasyon ve yeniden validasyonun çapı ve bunlara duyulan ihtiyaç belirlenmelidir.

YENİDEN VALIDASYON

45. Tesisler, sistemler, ekipman ve işlemler, temizlik dahil, periyodik olarak geçerliğinin sürdüğünün kanıtlanması için değerlendirilmelidir. Valide edilmiş konumda herhangi belirgin bir değişiklik bulunmuyorsa, tesislerin, sistemlerin, ekipman ve işlemlerin önceden belirlenen

gerekliliklerinin sağladığının kanıtlarını içeren bir inceleme, yeniden validasyon ihtiyacını yerine getirir.

Bu ekte kullanılan kalifikasyon ve validasyon ile ilgili terim açıklamaları aşağıda verilmiştir.

SÖZLÜK

Değişiklik Kontrolü

Uygun disiplinlerin vasıflı temsilcilerinin tesislerin, sistemlerin, ekipmanların ve işlemlerin validasyon durumunu etkileyebilecek, teklif edilen veya hayata geçirilen değişikliklerini incelediği resmi bir sistem. Buradaki amaç sistemin valide edilmiş bir halde tutulduğunu güvence altına alacak ve dokümanlaştıracak ihtiyacın belirlenmesidir.

Temizlik Validasyonu

Temizlik Validasyonu, onaylı bir temizlik prosedürünün, ekipmanların üretim işlemine uygunluğunu sağlayacağını belgelenmiş kanıttır.

Eş Zamanlı Validasyon

Satışı amaçlanan ürünlerin rutin üretimi sırasında yapılan validasyon.

Dizayn Kalifikasyonu (DK)

Teklif edilen tesis, sistem ve ekipman dizaynının amaçlanan maksada uygun olduğunun belgelenmiş onayıdır.

Kurulum Kalifikasyonu (KK)

Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların, kurulu veya değiştirilmiş halleriyle, onaylı dizayn ve üretici tavsiyelerine uyduğunun belgelenmiş doğrulamasıdır.

İşlevsel Kalifikasyon (İK)

Tesisler, sistemler ve ekipmanların, kurulu veya değiştirilmiş halleriyle, beklenen işlevsel aralıklar dahilinde istenilen doğrultuda çalıştığının belgelenmiş doğrulamasıdır.

Performans Kalifikasyonu (PK)

Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların birbirlerine bağlanmış halleriyle, onaylı işlem metotları ve ürün özelliklerini temel alarak etkin ve üretken biçimde çalıştığının belgelenmiş doğrulamasıdır.

Proses Validasyonu

Tesis edilmiş parametreler dahilinde çalıştırılan işlemin, önceden belirlenmiş özelliklere ve kalite niteliklerine uygun tıbbi ürünlerin üretiminde etkin ve üretken biçimde iş gördüğünün belgelenmiş kanıttır.

İleriye Dönük Validasyon

Satışı amaçlanan ürünlerin rutin üretimi öncesinde yapılan validasyon.

Geriye Dönük Validasyon

Toplanan üretim, test ve kontrol serisi verilerine dayanarak pazarlanmış bir ürünün proses validasyonu.

Yeniden Validasyon

Değişim kontrol prosedürlerine uygun olarak ortaya konan proses/ekipmanda yapılan değişikliklerin işlem özelliklerini ve ürün kalitesini olumsuz yönde etkilemediği yönünde bir güvence sağlayan proses validasyonunun tekrarıdır.

Risk analizi

Bir ekipman veya prosesin işlevselliğindeki kritik parametrelerin tanımlanması ve değerlendirilmesi metodudur.

Taklit Edilen Ürün

Validasyon sürecindeki ürünün fiziksel ve uygulanabilir olduğu yerlerde kimyasal özelliklerinin (örnek: vizkozitesini, partikül boyutunu, pH vs.) yakınına denk gelen bir materyaldir. Birçok durumda bu özellikler bir plasebo ürün serisi olarak uygulanabilir.

Sistem

Ortak amaca sahip bir grup ekipman.

En Kötü Koşul

İdeal koşullarla karşılaştırıldığında ürünün en büyük değişikliğe veya başarısız olmasına neden olabilecek, standart işlem prosedürleri dahilinde, üst ve alt işlem limitlerini ve koşullarını ihtiva eden bir durum veya bir durumlar dizisi. Bu tip durumlar mutlaka ürünü veya işlemi başarısız kılmaz.

EK-14

PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA

Prensip

1.1 Bu ekte bahsi geçen parametrik serbest bırakma tanımı Avrupa Kalite Organizasyonu tarafından öne sürülen tanıma dayandırılmıştır: "Parametrik serbest bırakma ile alakalı belirli İİU gerekliliklerine uygun ve üretim işlemi sırasında toplanan verilere dayalı olarak ürünün istenen kalitede olduğunun güvencesini veren bir serbest bırakma sistemi."

1.2 Parametrik serbest bırakma uygulanabilir ekleri ve devamındaki kılavuzlar ile birlikte İİU'nun temel gerekliliklerine uymalıdır.

Parametrik Serbest Bırakma

2.1 Kapsamlı bir dizi in-proses testi ve kontrolü; bitmiş ürünün bitmiş ürün testlerinden daha fazla spesifikasyon ile uygunluk gösterdiğinin güvencesini sağlamalıdır.

2.2 Parametrik serbest bırakma, bitmiş ürünlerin rutin testine bir alternatif olarak kesin belirli parametreler için yetkilendirilebilir. Parametrik serbest bırakmanın yetkilendirilmesi, İİU müfettişleri ile birlikte ürünleri denetleme sorumluluğuna sahip kişiler tarafından verilmeli, reddedilmeli veya geri çekilmelidir.

Steril Ürünler İçin Parametrik Serbest Bırakma

3.1 Bu bölüm sterilite testi yapılmayan bitmiş ürünlerin rutin serbest bırakılması hakkında parametrik serbest bırakma esaslarını içerir. Sterilite testinin kaldırılması ancak önceden belirlenmiş, onaylanmış sterilite koşullarına sahip olduğunun başarılı bir şekilde gösterilmesi halinde geçerlidir.

3.2 Bir sterilite testi, test metodunun istatistiksel kısıtlamalarından dolayı sterilite güvence sisteminin büyük bir hatasını tespit etmek için bir fırsat sunar.

3.3 Eğer serinin doğru işlendiğini gösteren veri yeterli güvenlik sağlıyorsa, parametrik serbest bırakmaya izin verilebilir. Başlı başına işlem dizaynı ve validasyonu ürünün sterilitesini garanti altına alabiliyorsa, ürün dağıtılabılır.

3.4 Parametrik serbest bırakma sadece son kaplarında bulunan son aşamada sterilize edilmiş ürünler için onaylanabilir.

3.5 Buhar, kuru hava ve iyonize radyasyon gibi Avrupa Farmakopesi gerekliliklerine uyan sterilizasyon metotları parametrik serbest bırakma için düşünülebilir.

3.6 Tamamen yeni bir ürünün parametrik serbest bırakma için uygun olması oldukça güçtür çünkü uygun bir sterilite test periyot sonucu kabul kriterlerinin bir parçasını teşkil eder. Sterilite güvencesi, yeni ürünün sadece küçük bir varyasyon olarak kabul edilmesi gibi düşünülebilir ve var olan başka ürünlere ait sterilite testi verileri bununla alakalı sayılabilir.

3.7 Steril olmayan ürünlerin serbest bırakılmasının değerlendirilmesine odaklanan sterilizasyon güvence sisteminin risk analizi yapılmalıdır.

3.8 Üreticinin İİU'ya uyumluluk sergilediği bir geçmişi olmalıdır.

3.9 Ürünlerin steril olmama geçmişi ve söz konusu ürünün sterilite testinin sonuçları, aynı veya benzer sterilite güvence sistemi ile işlenmiş ürünler ile birlikte İİU uyumluluğu değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

3.10 Vasıflı, deneyimli sterilite güvence mühendisi ve vasıflı bir mikrobiyolog devamlı üretim ve sterilizasyon sahasında hazır bulunmalıdır.

3.11 Ürünün tasarımı ve orijinal validasyonu, bütünlüğün her türlü alakalı koşulda sağlanabileceğini garantilemelidir.

3.12 Değişim kontrol sistemi, değişikliğin sterilite güvence personeli tarafından incelenmesini gerektirir.

3.13 Sterilizasyon öncesinde ürün içindeki mikrobiyolojik kontaminasyonu kontrol etmek için bir sistem olmalıdır.

3.14 Steril ve steril olmayan ürünler arasında hiçbir karışıklık olmaması gerekmektedir. Fiziksel bariyerler ve onaylı elektronik sistemler bu türden bir güvenceyi sağlayabilir.

3.15 En az iki bağımsız sistemle, sterilizasyon kayıtlarının şartlara uygunluğu denetlenmelidir. Bu sistemler iki kişiden veya onaylı bir bilgisayar sistemi artı bir kişiden oluşabilir.

3.16 Aşağıdaki ek maddeler her bir ürün serisinin serbest bırakılmasından önce onaylanmalıdır;

-Kullanılan sterilizör üstünde tüm planlanan bakım ve rutin kontrollerin yapılmış olması.

-Tüm tamirat ve değişikliklerin sterilizasyon güvence mühendisi ve mikrobiyolog tarafından onaylanması.

-Tüm cihazların kalibre edilmiş olması.

-Sterilizörün işlenen ürün yükü için güncel bir onayının olması.

3.17 Parametrik serbest bırakma onayı alındıktan sonra, bir serinin serbest bırakılması veya reddedilmesi onaylı şartlara dayanmalıdır. Bir sterilite test sonucunun uygun olması, parametrik serbest bırakma şartlarına uyumsuzluğu ortadan kaldırmaz.

4. Terimler

Parametrik Serbest bırakma

Ürünün, parametrik serbest bırakma ile ilgili belirli İİU gerekliliklerini yerine getiren ve üretim süreci esnasında toplanan veriler ışığında istenen kalitede olduğunun güvencesini veren bir serbest bırakma sistemidir.

Sterilite Güvence sistemi

Ürünlerin steril olduğunu güvence altına almak için yapılan düzenlemelerin tamamıdır. Son aşamadaki sterilize edilen ürünlerde bunlar genellikle şu aşağıdaki adımları takip eder:

(a) Ürün dizaynı.

(b) Başlangıç materyallerinin ve işlem yardımcılarının (Örnek: gazlar ve lubrikantlar) mikrobiyolojik koşullarının bilgisi ve mümkünse kontrolü.

(c) Ürün içine mikro organizmaların girmesini ve çoğalmasını engellemek için üretim işleminin kontaminasyon kontrolü. Bu genelde ürünün temas eden yüzeylerinin temizlenmesi ve sanitasyonu, temiz odalarda tutarak hava yoluyla bulaşan

kontaminasyonun engellenmesi, işlem kontrol zamanı limitlerinin kullanımı ve uygulanabilirse fitreden geçirme safhaları ile yapılabilir.

(d) Steril ve steril olmayan ürün akışlarını arasında karışıklığın önlenmesi

(e) Ürün bütünlüğünün sağlanması

(f) Sterilizasyon işlemi.

(g) Sterilite güvence sistemini kapsayan kalite sisteminin bütünü

Örnek: değişiklik kontrolü, eğitim, yazılı prosedürler, serbest bırakma kontrolleri, planlı engelleyici bakım, hata modu analizi, insan hatalarının engellenmesi, validasyon, kalibrasyon, vs.

EK-15

REFERANS ve SAKLAMA NUMUNELERİ

1. Kapsam

Bu ek; bitmiş ürünlerden, başlangıç maddelerinden, ambalajlama materyallerinden, referans numunesi ve bitmiş ürünlerden saklama numunesi alınması ve saklanmasına dair bilgiler sunmaktadır. Tıbbi araştırma ürünlerine dair numune alımı hakkında ilgili ekte bilgi verilmiştir.

2. Prensipler

2.1 Numuneler iki amacı yerine getirmek için alınır: Birincisi, analitik teste numune sağlanmak için ve ikincisi tam bitmiş üründen bir numune sağlamak için. Bu nedenle numuneler iki kategoride ele alınabilir:

Referans Numunesi: Söz konusu serinin raf ömrü süresince gerek görüldüğünde analizinin yapılabilmesi için saklanan başlama materyali, ambalajlama materyali veya bitmiş ürün. Stabilitate izin verdiği sürece, kritik ara aşamalardan veya ara mamullerin üreticinin kontrolü dışına çıkarılması halinde, referans numuneleri (Örnek: analitik test ve serbest bırakma gerektiren) saklanmalıdır.

Saklama Numunesi: Bitmiş bir ürün serisinin tam paketli bir numunesi. Tanımlama amacıyla saklanır. Örneğin, sunum, ambalajlama, etiketleme, kullanma talimatı, seri numarası ve söz konusu serinin raf ömrü sırasında ihtiyaç duyulduğu takdirde son kullanım tarihi. Bu gerekliliğin çift örnek saklamaksızın yerine getirildiği istisnai durumlar olabilir. Örnek: Bir serinin küçük miktarları farklı pazarlar için ambalajlanmışsa veya çok pahalı ilaç ürünlerinin üretiminde.

Bitmiş ürünler için, pek çok durumda referans ve saklama numuneleri benzer şekilde sunulur. Örneğin tam ambalajlanmış birimler olarak. Bu tip durumlarda referans ve saklama numunelerinin birbirinin yerine geçebileceği düşünülebilir.

2.2 Üreticinin, ithalatçının veya seri serbest bırakmasını yapan tesisin madde 7 ve 8'de belirtildiği üzere her bir bitmiş ürün serisinden referans ve/veya saklama numunesi tutması ve üreticinin bir başlangıç maddesinden (belirli istisnalar dahildir - aşağıdaki 3.2'ye bakınız) ve/veya yarı mamül ürünü serisinden referans numunesi tutması gereklidir. Her bir ambalajlama alanı birincil ve basılı ambalajlama materyalleri serisinin referans numunelerini

tutulmalıdır. Bitmiş ürünün referans ve/veya saklama numunesinin bir parçası olarak basılı materyalin saklanması kabul edilebilir.

2.3 Referans ve/veya saklama numuneleri, bir başlangıç maddesinin veya bitmiş ürünün seri kaydı olarak iş görebilir. Örneğin, dozaj formu kalitesi hakkında şikayet olduğunda, ruhsat belgesi şartlarına uygun olma konusunda soruşturma yapıldığında, ambalajlama/etiketleme soruşturmasında veya bir farmakovijilans raporu hazırlandığında kullanılabilir.

2.4 Numunelerin izlenebilirlik kayıtları saklanmalıdır ve Bakanlığın incelemesi için hazırda tutulmalıdır.

3. Saklama Süresi

3.1 Bitmiş ürünün her bir serisinden alınan referans ve saklama numunesi son kullanım tarihinden en az bir yıl sonrasına kadar tutulmalıdır. Referans numunesi bitmiş ilk ambalajında veya ürünün pazarlandığı ilk kabıyla aynı materyalden oluşmuş pakette saklanmalıdır.

3.2 Başlangıç maddelerinin numuneleri (üretimde kullanılan solventler, gazlar veya sular hariç) ürünün serbest bırakılmasından itibaren en az iki yıl boyunca saklanacaktır. İlgili şartta belirtilen materyalin stabilite süresi daha kısaysa bu süre kısaltılabilir. Ambalajlama materyalleri, ilgili bitmiş ürünün raf ömrü süresince tutulmalıdır.

4. Referans ve Saklama Numunelerinin Miktarı

4.1 Referans numunesi, Bakanlıkça değerlendirilmiş ve onaylanmış Ruhsatlandırma Dosyası gereğince seri üzerinde en az iki tam analitik kontrolün yapılmasına izin verecek miktarda olmalıdır. Öyle yapılması gerektiğinde her bir analitik kontrolü yaparken açılmamış ambalajlar kullanılmalıdır. Bununla ilgili teklif edilecek her türlü istisnai durum yetkili otorite tarafından kabul edilmeli ve onaylanmalıdır.

4.2 Uygulanabildiği yerlerde, referans numunelerinin ve gerekliyse saklama numunelerinin miktarı ile ilgili Bakanlıkça yapılan düzenlemeler izlenmelidir.

4.3 Referans numuneleri, alınmış oldukları başlangıç malzemesi, ara mamul veya bitmiş ürün serisinin temsilcisi olmalıdır. Diğer numuneler de işlemin en önemli kısmını gözlemek adına alınabilir(işlemin başlangıcı ve bitişi). Eğer bir seri iki farklı ambalajlama operasyonu ile ambalajlanıyorsa, her bir ambalajlama operasyonundan en az bir saklama numunesi alınmalıdır. Bununla ilgili teklif edilecek her türlü istisnai durum Bakanlık tarafından kabul edilmeli ve onaylanmalıdır.

4.4 Üretilen son serinin son kullanım tarihinden 1 yıl sonrasına kadar ruhsat dosyasında belirtilen tüm testlerin yapılabilmesi için tüm gerekli analitik materyalin ve ekipmanın ulaşılabilir veya hazır vaziyette edinilebilir olması sağlanmalıdır.

5. Saklama Koşulları

5.1 Saklama koşulları ruhsat dosyası bilgilerine uygun olmalıdır (örnek: uygun yerlerde soğutulmuş saklama).

6. Yazılı Anlaşmalar

6.1 Ruhsat sahibi, seri serbest bırakılmasından sorumlu tesisle aynı değilse, referans/saklama numunelerinin alınma ve saklanma sorumluluğu İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzunun 1. Kısmının 7. bölümüne uygun olarak iki taraf arasında yapılacak yazılı bir anlaşma ile tanımlanmalıdır. Bu, serinin toplam sorumluluğunun dışındaki bir yerde sürdürülen herhangi bir üretim veya seri serbest bırakma aktivitesi için geçerlidir. Ve referans ve saklama numunelerini alan ve saklayan her farklı yer arasındaki düzenlemeler yazılı bir anlaşma ile belirlenecektir.

6.2 Bir serinin satışa uygunluğunu onaylayan mesul müdür tüm ilgili referans ve saklama numunelerinin makul olan her zamanda ulaşılabilir halde olmasını sağlamalıdır. Gerekli olduğu yerlerde bu tür ayarlamalar yazılı anlaşmalarla belirlenmelidir.

6.3 Bitmiş ürünün üretimine birden fazla yer iştirak etmişe, yazılı anlaşmalara erişim; referans ve saklama numunelerinin alımını ve yerini kontrol etmede kilit rol oynar.

7. Referans Numuneleri - Genel Noktalar

7.1 Referans numuneleri analiz amaçlıdır ve bu yüzden uygun bir biçimde, valide edilmiş metot bilgisine sahip bir laboratuvarın kullanımına sunulmalıdır.

7.2 Referans numuneleri aşağıda belirtilen şekilde saklanmalıdır;

- a) İmal ürünler için, üretici ile serilerin serbest bırakıldığı yer aynıysa, referans numuneleri serbest bırakılan yerde saklanmalıdır.
- b) İmal ürünlerde, üretici ile ürünün serbest bırakıldığı yer farklıysa, referans numunelerinin saklanacağı yer, tarafların aralarında yaptıkları anlaşmaya dayanmalıdır.

8. Saklama Numuneleri - Genel Noktalar

8.1 Bir saklama numunesi bitmiş bir ürün serisini dağıtıldığı şekliyle temsil etmelidir ve Bakanlık mevzuatı ve ruhsatlandırma iznine uygun teknik olmayan özelliklerinin doğrulanabilmesi için denetlenmesi gerekir.

8.2 Saklama numuneleri aşağıda belirtilen şekilde tutulmalıdır;

- a) İmal ürünler için, ruhsat sahibi firma ile serilerin serbest bırakıldığı yer aynıysa, saklama numuneleri serbest bırakılan yerde saklanmalıdır.
- b) İmal ürünlerde, ruhsat sahibi firma ile ürünün serbest bırakıldığı yer farklıysa, saklama numunelerinin saklanacağı yer, tarafların aralarında yaptıkları anlaşmaya dayanmalıdır.

9. İthal Edilmiş Ürünler için Referans ve Saklama Numuneleri

9.1 İthal ürünler için, ithalatçı firma tarafından her seriye dair referans ve saklama numuneleri üretici tarafından alınmışsa da, ülkemiz için ülke sınırları içindeki izinli bir saklama tesisinde ayrı referans ve saklama numuneleri tutulması gerekmektedir. Böyle durumlar, ithalatçı firmanın orjin firmayla anlaşma yapması esasına dayandırılmalıdır.

9.2 Sekonder ambalajın açılmadığı, hiç veya çok az ürün karışıklığı riski olduğundan sadece kullanılan ambalajlama materyalinin saklanması gerekir.

9.3 Sekonder ambalajın açıldığı durumlarda, örneğin kartonu veya kullanım kılavuzunu değiştirmek için, bir araya getirme süreci sırasında ürün karışıklığı riski olduğundan dolayı, ürünü ihtiva eden, ambalajlama işlemi başına bir saklama numunesi alınmalıdır. Karışıklık durumundan kimin sorumlu olduğunun tanımlanması (Orijinal üretici veya ithalatçı) çok önemlidir çünkü bu, herhangi bir geri çekme durumunun sınıfını etkileyebilir.

10. Üretici Firmanın Kapandığı Durumlarda Referans ve Saklama Numuneleri

10.1 Üreticinin kapandığı ve üretim yeri izin belgesinin teslim edildiği, iptal olduğu veya artık var olmadığı durumlarda, halen daha piyasada o üretici tarafından üretilmiş olan ve son kullanım tarihi geçmemiş ilaç ürün serileri bulunabilir. Bu serilerin piyasada kalabilmesini sağlamak için üretici, referans ve saklama numunelerinin (ve ilgili İİU dokümanlarının) izinli bir saklama yerine nakledilmesini sağlayacak detaylı ayarlamalar yapmalıdır. Üretici, saklama ayarlamalarının yeterli ve numunelerin, eğer gerekliyse, ulaşılabilir ve analiz edilebilir olduğu konusunda Bakanlığa tatmin etmelidir.

10.2 Eğer üretici gerekli ayarlamaları yapacak pozisyonda değilse bu iş bir başka üreticiye devredilebilir. Ruhsat sahibi bu tür bir devir işinden ve gerekli bilgilerin Bakanlığa tedarik edilmesinden sorumludur.

EK- 16 KALİTE RİSK YÖNETİMİ

1. Prensiptir

Risk yönetim prensipleri finans, sigorta, mesleki güvenlik, kamu sağlığı, farmakovijilans ve bu endüstrilere düzenleme getiren resmi otoriteler tarafından etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Günümüzde kalite risk yönetiminin eczacılık endüstrisinde bazı kullanım örneklerinin bulunmasına rağmen bunlar kısıtlıdır ve risk yönetiminin yapabileceği katkıların tamamını bütünüyle temsil etmemektedirler. Buna ek olarak kalite sistemlerinin önemi eczacılık endüstrisinde tanınmıştır ve kalite risk yönetiminin etkin bir kalite sisteminin parçası olduğu aşikardır.

Risk, genellikle zararın olma olasılığıyla o zararın şiddetinin bir kombinasyonudur. Yine de farklı menfaat sahipleri arasında risk yönetimi uygulaması hakkında ortak bir anlayış elde etmek çok güçtür çünkü her menfaat sahibi farklı potansiyel zarar görebilir, olabilecek her zarar için farklı bir olasılık yürütecek ve her zararla ilgili farklı bir zararlılık derecesi algılayacaktır. Eczacılık hususunda hastalardan sağlık personeline ve resmi otoriteden

endüstriye kadar çok çeşitli menfaat sahipleri bulunsa da risk yönetimiyle hastanın korunmasının başlıca öneme sahip olduğu düşünülmelidir.

Bir tıbbi ürünün bileşenleriyle birlikte üretimi ve kullanımı, ister istemez belli bir risk derecesini beraberinde getirecektir. Onun kalitesiyle ilgili risk, toplam riskin sadece bir bileşenidir. Ürünün yaşam döngüsü boyunca kalitesinin korunmasının önemini anlamak önemlidir, öyle ki ilaç ürününün kalitesi için önem teşkil eden özellikler klinik çalışmalarda kullanılanlarla tutarlılık sağlamalıdır. Etkin bir kalite risk yönetimi yaklaşımı, geliştirme ve üretim aşamasında potansiyel kalite sorunlarının tanımlanması ve kontrolünün ön aktif yollarını sağlayarak hastaya ilaç ürünüyle ilgili daha yüksek kalite güvencesi verebilir. Buna ek olarak, kalite risk yönetiminin kullanılması kaliteyle ilgili problem çıktığında karar vermeye katkıda bulunabilir. Etkin kalite risk yönetimi daha iyi ve daha bilgili kararların alınmasına olanak sağlar, potansiyel risklerle baş etmek hususunda firmanın yeteneği hakkında denetim yetkililerine daha iyi bir güvence sağlar ve doğrudan resmi otoritelerce oluşabilecek kusurun seviyesi ve çapını olumlu olarak etkiler.

Bu dokümanın amacı kalite risk yönetimine sistematik bir yaklaşım sunmaktır. Ve ilaç endüstrisi ve Bakanlık çevresi dahilindeki diğer ICH Kalite doküman ve tamamlayıcılarını, var olan kalite pratiklerini, gereklilikleri, standartları ve kılavuzları destekleyerek ama onlardan bağımsız bir temel veya kaynak doküman olarak iş görmektedir. Özellikle, ürünün yaşam döngüsü boyunca ilaç ürünlerin ve ilaç maddelerinin kalitesiyle alakalı olarak hem sorumlu resmi otoriteler hem de endüstri tarafından alınan daha etkin ve tutarlı riske dayalı kararların alınmasını sağlayarak bazı kalite risk yönetimi gereçleri ve prensipleri hakkında rehberlik sağlar. Mevcut yasal düzenlemelerin getirdiği gerekliliklerin ötesinde yeni beklentiler yaratması amaçlanmamıştır.

Resmi bir risk yönetim işleminin kullanımı ne her zaman uygundur ne de hep gereklidir (Tanınmış gereçler ve/veya dahili prosedürler kullanmak, örnek: standart işlem prosedürleri). Resmi olmayan risk yönetim işlemlerinin kullanımı (tecrübeye dayalı gereçler ve/veya dahili prosedürler) de kabul edilebilir. Kalite risk yönetiminin uygun kullanımı, endüstrinin resmi otorite gerekliliklerine uyma zorunluluğunu kolaylaştırır da bertaraf etmez. Ve endüstri ve sorumlu resmi otoriteler arasında uygun biçimde yapılan iletişimin yerini tutamaz.

2. Kapsam

Bu kılavuz farmasötik ürün kalitesinin farklı yönlerine uygulanabilecek olan kalite risk yönetimi prensiplerini ve örneklerini içerir. Bu yönler şunları kapsamaktadır: ilaç ürünleri, biyolojik veya biyoteknolojik ürünlerin (İlaç ürünleri, biyolojik ve biyo-teknolojik ürünlerdeki ham maddelerin, solventlerin, yardımcı maddelerin, ambalajlama ve etiketleme materyallerinin kullanımı kapsayarak) yaşam döngüsü boyunca süren geliştirme, üretim, dağıtım ve denetleme ve arz/inceleme süreçleri.

3. Kalite Risk Yönetimi Prensipleri

Kalite risk yönetiminin başlıca iki prensibi şunlardır:

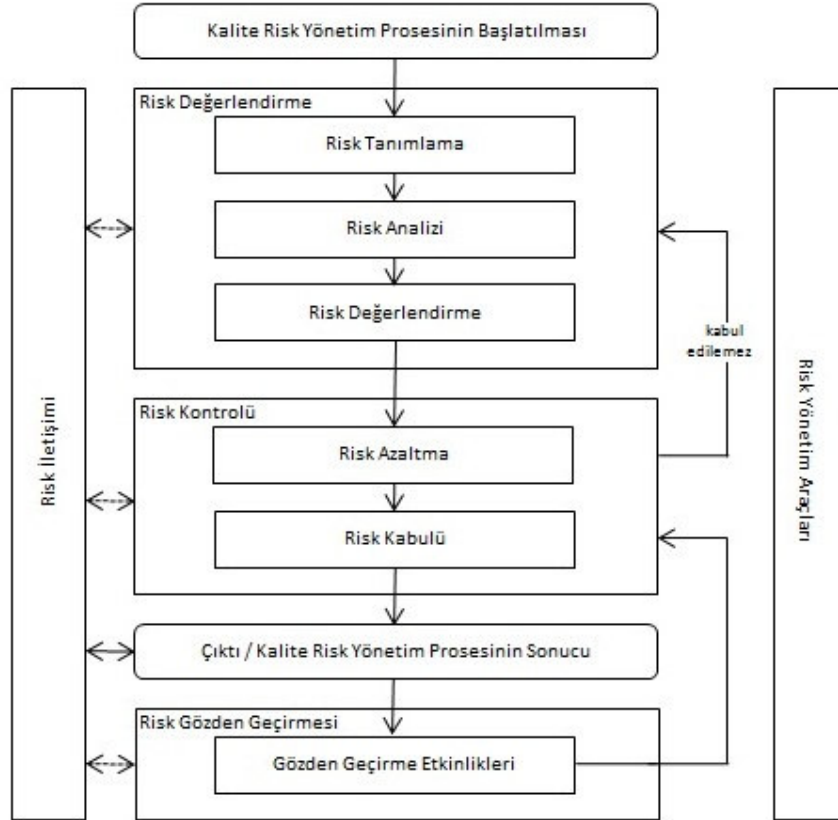
- Kalite riskinin değerlendirilmesi bilimsel bilgilere dayanmalı ve nihai olarak hastanın korunmasıyla ilintili olmalıdır;

-Çalışmanın seviyesi, formalite ve kalite risk yönetim sürecinin dokümantasyonu, risk seviyesiyle orantılı olmalıdır.

4. Genel Kalite Risk Yönetimi Süreci

Kalite Risk yönetimi, tüm yaşam döngüsü boyunca ilacın kalitesinin ölçülmesi, kontrolü, iletişimi ve incelenmesinin sistematik sürecidir. Kalite risk yönetiminin bir modeli şema ile gösterilmiştir (Resim 1). Başka modeller de kullanılabilir. Çerçevenin her bir bileşeni üzerindeki vurgu vakadan vakaya değişecektir. Ama genel işlem, elemanların hepsinin söz konusu risk ile orantılı detaylılık seviyesinde olduğu farz edilerek oluşturulmuştur.

Resim 1: Tipik bir risk yönetim sürecine genel bakış



Karar verme noktaları yukarıdaki şemada gösterilmemiştir çünkü kararlar sürecin herhangi bir anında verilebilir. Bu kararlar, bir önceki adıma dönüp risk modellerini ayarlamak için daha fazla bilgi aramak, hatta söz konusu kararı destekleyen bilgilere dayalı risk yönetim işlemini bitirmek dahi olabilir. Not: Akış şemasındaki "Kabul edilemez" ibaresi sadece durumsal,

yasal veya düzenleyici gerekliliklere işaret etmez ayrıca risk ölçüm işleminin yeniden ele alınmasına ihtiyaç duyulduğunu gösterir.

4.1 Sorumluluklar

Kalite risk yönetimi aktiviteleri genelde ama her zaman olmamak kaydıyla disiplinler arası takımlar tarafından üstlenilir. Takımlar oluştuğunda, kalite risk yönetimi konusunda bilgi sahibi kişilere ek olarak uygun alanlarda uzmanlığı bulunan kişiler de kapsanmalıdır (örnek: kalite birimi, iş geliştirme, mühendislik, nizami işler, üretim operasyonları, satış ve pazarlama, yasal işler, istatistik ve klinik).

Karar alanların şunları yapması gerekir;

- Organizasyonlarının çeşitli fonksiyonları ve departmanları arasındaki kalite risk yönetiminin koordine edilmesi sorumluluğunu almak;
- Bir kalite risk yönetimi işlemini tanımlamak, konuşlandırmak ve incelemek ve yeterli kaynakların erişilebilir durumda olmasını sağlamak.

4.2 Bir Kalite Risk Yönetim İşlemine Başlamak

Kalite risk yönetimi, riske yönelik bilimsel temellere dayalı kararlar verebilmek için koordine etme, kolaylaştırma ve geliştirme amaçlı dizayn edilmiş sistematik süreçleri kapsamalıdır. Bir kalite risk yönetim sürecini başlatmak ve planlamak için kullanılacak olası adımlar şunları kapsayabilir:

- Risk potansiyelini tanımlayan ilgili varsayımları kapsayacak şekilde problem ve/veya risk sorusunu tanımlamak
- Risk değerlendirmesiyle ilgili potansiyel zararlılık, ziyan veya insan sağlığı üstündeki etkisinin geçmiş bilgileri ve/veya verilerini derlemek
- Bir lider ve gerekli kaynakları tespit etmek.
- Risk yönetim süreci için kronolojik sıralamayı, çıktıları ve makul seviyede kararları belirlemek

4.3 Risk Değerlendirmesi

Risk değerlendirmesi tehlikelerin tanımlanmasını ve bu tehlikelere maruz kalındığında açığa çıkan risklerin değerlendirmesi ve analizinden oluşur (aşağıda belirtildiği üzere). Kalite risk değerlendirmesi iyi tanımlanmış bir problem tanımı veya risk sorusuyla başlar. Söz konusu risk iyi tanımlandığında uygun bir risk yönetim gereci (bölüm 5'deki örneklere bakınız) ve risk sorusuna atıfta bulunmak için gereken bilgi tipi kolayca tanımlanabilir hale gelecektir. Risk değerlendirmesinde risk(ler)i net biçimde tanımlamada yardımcı olması için şu üç soru çoğu zaman yardımcı olur:

1. Ne yanlış gidebilir?
2. Yanlış gitmesinin olasılığı (ihtimali) nedir?
3. Sonuçlar (zorluk derecesi) nedir?

Risk tanımlaması risk sorusuna veya problem tanımına atıfta bulunan tehlikeleri tanımlamak adına bilgilerin sistematik kullanımınıdır. Bilgiler, menfaat sahiplerinin endişeleri, geçmiş verileri, bildirilen fikirleri içerebilir. Risk tanımı olası çözümleri kapsayacak şekliyle "Ne

yanlış gidebilir?" sorusuna atıfta bulunur. Bu, kalite risk yönetiminin daha ileri adımları için bir temel oluşturur.

Risk analizi tanımlanmış tehlikelerle ilintili riskin hesaplanmasıdır. O, tehlikenin ciddiyetini ve vakanın olabilirliğini birbirine bağlayan niteliksel ve niceliksel bir süreçtir. Bazı risk yönetim gereçleri tehlikeyi tespit edebilme yetisi (tespit edilebilirlik) riskin hesaplanabilmesinde önemli rol oynar.

Risk değerlendirme tanımlanmış ve analiz edilmiş riski verilmiş olan risk kriterleriyle karşılaştırır. Risk değerlendirme delilin gücünü her üç temel soru için ele alır.

Etkin bir risk ölçümünde veri grubunun sağlamlığı çok önem taşır çünkü o, ürünün kalitesini tayin eder. Belirsiz varsayımları ve makul kaynakları ortaya çıkarmak bu ürünün güvenilirliği artırır ve/veya onun kısıtlamalarının tanımlanmasına yardımcı olur. "Belirsizlik, bir işlem hakkında ve onun beklenen veya beklenmeyen değişkenleri hakkında eksik bilgi sahibi olmanın kombinasyonuna dayanır. Tipik belirsizlik kaynakları, bilgide eksiklikleri, eczacılık biliminde ve sürecin kavranmasındaki eksiklikleri, tehlike kaynaklarını (örnek: bir işlemin başarısızlık koşulları, değişkenlik kaynakları) ve problemlerin tespit edilme olasılıklarını kapsar.

Risk ölçümünün sonucu ya riskin nicel değerlendirilmesidir veya risk derecesinin nicel tanımıdır. Risk nicel olarak ifade edildiğinde sayısal bir olasılık kullanılabilir. Alternatif olarak risk, olabildiğince detaylı olarak tanımlanması gereken "yüksek", "orta seviyede" veya "düşük" gibi nicel tanımlar kullanılarak ifade edilebilir. Bazen risk derecesinin daha fazla tanımlanabilmesi için bir "risk skoru" kullanılır. Nicel risk ölçümlerinde, bir risk tahmini bir dizi risk oluşturan koşul verildiğinde belirli bir sonucun olasılığını temin eder. Böylelikle nicel risk tahmini her seferinde tek bir belirli sonuç için faydalıdır. Alternatif olarak, bazı risk yönetim gereçleri, toplam relatif riskin çoklu olabilirlik ve şiddet seviyesini bir araya getirmek için relatif bir risk önlemi kullanırlar. Bir puanlama sistemi içindeki ara adımlar için bazen nicel risk tahmini kullanır.

4.4 Risk Kontrolü

Risk kontrolü risklerin azaltılması ve/veya kabullenilmesine karar verilmesini kapsar. Risk kontrolünün amacı riski kabul edilebilir bir seviyeye indirmektir. Risk kontrolü için kullanılan çaba miktarı riskin ehemmiyetiyle doğru orantılı olmalıdır. Karar verenler risk kontrolünün en uygun seviyesini anlayabilmek için çıkar-maliyet analizi dahil olmak üzere değişik işlemler kullanabilirler.

Risk kontrolü şu aşağıdaki sorulara odaklanabilir:

- Risk kabul edilebilir bir seviyenin üstünde mi?
- Riskleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için ne yapılabilir?
- Çıkarlar, riskler ve kaynaklar arasındaki uygun denge nedir?
- Yeni riskler kontrol altındaki tanımlanmış risklerin bir sonucu olarak mı ortaya çıkmışlardır?

Risk azaltılması risk belirli bir (kabul edilebilirlik) sınırını aştığında, kalite riskini hafifletmek veya ondan kurtulmak amaçlı işlemlere odaklanır(şekil 1'e bakın). Risk

azaltılması zararın olasılığını veya şiddetini hafifletecek eylemleri kapsayabilir. Kalite risklerinin ve tehlikelerin tespit edilebilirliğini arttıran işlemler de risk kontrol stratejisinin bir parçası olarak kullanılabilir. Risk azaltma önlemlerinin uygulanması sisteme yeni riskler getirebilir veya diğer var olan risklerin önemini arttırabilir. Bu nedenle bir risk azaltma işlemini yürürlüğe koyduktan sonra herhangi bir olası risk değişimini tanımlamak ve değerlendirmek için risk değerlendirmesine yeniden dönmek uygun olacaktır.

Riskin kabulü riski kabul etmek için verilen karardır. Risk kabulü arta kalan riskin resmi olarak kabul edilmesi olabilir veya arta kalan risklerin belirlenmediği pasif bir karar olabilir. Bazı tehlike biçimleri söz konusu olduğunda, en iyi kalite risk yönetim uygulamaları bile riski tamamen ortadan kaldıramaz. Bu durumlarda uygun risk yönetim stratejisinin uygulandığının ve kalite riskinin belirgin (kabul edilebilir) bir seviyeye indirildiğinin kabul edilmesi gerekir. Bu belirgin (kabul edilebilir) seviye pek çok parametreye dayanacak ve hakkında durum bazında karar verilecektir.

4.5 Risk İletişimi

Risk iletişimi karar mercileri ve diğerleri arasındaki risk ve risk yönetimini hakkında bilgilerin paylaşılmasıdır. Taraflar risk yönetim işleminin herhangi bir safhasında iletişime geçebilirler. (Şekil 1'deki noktalı oklara bakın). Kalite risk yönetim sürecinin ürünü/sonucu uygun biçimde müzakere edilmeli ve belgelenmelidir (Şekil 1'deki düz oklara bakın). İletişim ilgili taraflardan şunları kapsayabilir;

Bakanlık ve endüstri, endüstri ve hasta, bir firma içinde, endüstri ve Bakanlık vs. Kapsam dahilindeki bilgiler kalite riskinin varlığı, doğası, şekli, olasılığı, şiddeti, kabul edilebilirliği, kontrolü, düzeltilmesi, tespit edilebilirliği ve diğer yönlerini kapsar. Her biri için ayrı ayrı, bütün risk kabulleri için iletişim kurmaya gerek yoktur. Endüstri ve yetkili otoriteler arasındaki kalite risk yönetimi kararları ile ilgili iletişim, talimatnamelerde ve kılavuzlarda belirtilen ve halihazırda var olan kanallar kullanılarak yerine getirilebilir.

4.6 Risk İncelemesi

Risk yönetimi kalite yönetim sürecinin sürekli devam eden bir kısmı olmalıdır. Olayları incelemek ve denetlemek için bir mekanizma kurulmalıdır.

Risk yönetim sürecinin ürün/sonuçları yeni bilgi ve deneyimleri göz önünde bulunduracak şekilde incelenmelidir. Bir kere kalite risk yönetim süreci başladığında, bu süreç orijinal kalite risk yönetim kararlarını etkileyebilecek olan olaylar üzerinde kullanılmak üzere devam etmelidir. Bu olaylar planlı (örnek: ürün incelemesinin sonucu, denetimler, tetkikler, değişim kontrolü) veya plansız olabilir (örnek: başarısızlık araştırmalarının ana nedeni, geri çekme). Herhangi bir incelemenin tekrarı riskin seviyesine bağlı olmalıdır. Risk incelemesi, risk kabul kararlarının yeniden gözden geçirilmesini kapsayabilir (bölüm 4.4)

5. Risk Yönetim Metodu

Kalite risk yönetimi, karar verme üzerine bilimsel ve pratik bir yaklaşımı destekler. Riskin olasılığını, şiddetini ve bazen tespit edilebilirliğini ölçen güncel bilgilere dayalı kalite risk yönetim sürecinin adımlarını yerine getiren dokümanlaştırılmış, saydam ve yeniden oluşturulabilir metotlar sağlar.

Geleneksel olarak, kalite riski, mesela bir dizi gözlem, eğilim ve başka verilere dayalı çeşitli resmi olmayan yollarla (deneyime dayalı ve/veya dahili prosedürler) ölçülür ve idare edilir. Bu yaklaşımlar, şikayetlerle ilgilenilmesi, kalite hataları, sapmalar ve kaynakların tayin edilmesi gibi başlıkları destekleyecek işe yarar veriler sağlamaya devam eder.

Buna ek olarak, ilaç endüstrisi ve resmi otorite bilinen risk yönetim gereçlerini ve/veya dahili prosedürleri (örnek: standart işlem prosedürleri) kullanarak riski ölçebilir ve denetleyebilirler. Aşağıda bu gereçlerin özet bir listesi bulunmaktadır (Ek 1'de ve bölüm 8'de daha fazla detay bulunabilir):

- Temel risk yönetimi kolaylaştırma metotları (akış şemaları, kontrol listeleri, vs..)
- Başarısızlık Durumu Etkilerinin Analizi (BDEA)
- Başarısızlık Durumu, Etkileri ve Kritiklik Analizi (BDEKA)
- Hata Ağacı Analizi (HAA)
- Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (TAKKN)
- Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TIA)
- Ön Tehlike Analizi (ÖTA)
- Risk Sıralaması ve Filtreleme
- Destekleyici İstatistiksel Gereçler

Bu gereçlerin, ilaç ve ilacın kalitesi ile ilgili belirli bölgelerde kullanılacak şekilde adapte edilmesi uygun olabilir. Kalite risk yönetim metotları ve destekleyici istatistiksel gereçler bir arada kullanılabilir. (örnek: Olasılıklı Risk Ölçümü). Kombine kullanım, kalite risk yönetim prensiplerini kolaylaştıracak esnekliği sağlar.

Kalite risk yönetiminin resmiyet ve sıklık derecesi uygun bilgileri yansıtmalı ve söz konusu durumun karmaşıklığı ve/veya kritikliği ile orantılı olmalıdır.

6. Kalite Risk Yönetiminin Endüstri ve Yasal Düzenlemelerle Bütünleştirilmesi

Kalite Risk yönetimi, kalite sistemlerine entegre edildiğinde bilimsel temelleri olan ve pratik kararları destekleyen bir süreçtir (Ek II'ye bakın). Girişte ana hatları çizildiği üzere, kalite risk yönetiminin uygun kullanımı endüstrinin yasal gerekliliklere uyma zorunluluğunu ortadan kaldırmaz. Yine de etkin kalite risk yönetimi daha iyi ve daha çok bilgi içeren kararların alınmasını kolaylaştırır, Bakanlığa firmanın potansiyel risklerle baş edebileceği konusunda daha fazla güvence verir ve Bakanlığın doğrudan gözden geçirme seviyesi ve çapını olumlu olarak etkileyebilir. Buna ek olarak kalite risk yönetimi, kaynakların tüm taraflarca daha iyi kullanımını kolaylaştırır.

Kalite risk yönetim işlemlerinde hem endüstriyel hem de resmi otorite personelinin eğitimi, karar verme işlemlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlar ve kalite risk yönetim sonuçlarında özgüven oluşturur.

Kalite risk yönetimi var olan işlemlere entegre edilmeli ve uygun biçimde belgelenmelidir. Ek II bir dizi ilaç işleminde kullanıldığında bilgi sağlayacak kalite risk yönetim işlemlerinin kullanımı ile ilgili durum örnekleri sağlamaktadır. Bu örnekler sadece açıklama amacıyla kullanılmıştır ve belirleyici ve kapsamlı bir liste olarak düşünülmemelidir. Bu örneklerin mevcut yönetmeliklerde belirlenenin ötesinde yeni beklentiler yaratması amaçlanmamıştır.

Endüstri ve yasal işlem örnekleri (ayrıca; ek 2'ye bakınız):
-Kalite Yönetimi

Endüstri işlem ve aktivite örnekleri (ayrıca; ek 2'ye bakınız):
-Geliştirme
-Tesis, ekipman ve altyapı
-Materyal yönetimi
-Üretim
-Laboratuar kontrolü ve stabilite testi
-Ambalajlama ve etiketleme

Yasal işlem örnekleri (ayrıca; ek 2'ye bakınız):
-Denetleme ve değerlendirme aktiviteleri

7. Tanımlar

Karar alan(lar) - Uygun ve zamanında kalite risk yönetim kararlarını alacak otorite ve yetkinliğe sahip kişi veya kişiler.

Tespit edilebilirlik - Bir tehlikenin varlığını, mevcudiyetini ve gerçeğini belirleyebilme veya keşfedebilme yetisi.

Zarar - Ürün kalitesi veya kullanılabilirliğindeki problem nedeniyle sağlığın hasar alması.

Tehlike - Potansiyel zarar verici kaynak (ISO/IEC kılavuz 51)

Ürün yaşam döngüsü - İlk geliştirmeden pazarlamaya ve ürünün artık üretilmemesine kadar, ürünün yaşamındaki tüm safhalar.

Kalite - Bir ürünün, sistemin veya işlemin bir dizi öz niteliğinin gereklilikleri yerine getirme derecesi. (İlaç materyalleri ve ilaçlar söz konusu olduğunda özellikle "kalite" için yapılmış ICH Q6a tanımına bakın).

Kalite risk yönetimi - Ürün yaşam döngüsü boyunca ilaçların kalitesinde olabilecek risklerin denetim, kontrol, iletişim ve incelenmesini amaçlayan sistematik bir süreç.

Kalite sistemi - Kalite hedeflerinin karşılandığını güvenceye alan ve kalite politikasını gerçekleştiren bir sistemin tüm yönlerinin toplamı.

Gereklilikler - Hastaların veya onların refakatçılarının beklentileri veya aşıkâr veya kesin ihtiyaçları. (örnek: Sağlık hizmeti profesyonelleri, düzenleyici kişiler ve Bakanlık). Bu dokümanda "gereklilikler" sadece durumsal, yasal veya yönetmeliksel gerekliliklere değil ayrıca bu tür ihtiyaç ve beklentilere de gönderme yapar.

Risk -Zararın olma olasılığıyla söz konusu zararın şiddetinin kombinasyonudur. (ISO/IEC kılavuzu 51)

Risk kabulü - Riskin kabul edilme kararı (ISO kılavuzu 73)

Risk analizi - Tanımlanmış tehlikelerle ilişkili olan riskin tahmini.

Risk ölçümü - Bir risk yönetim süreci dahilinde alınacak olan risk kararını destekleyecek bilgileri organize etmenin sistematik bir sürecidir. Tehlikelerin tanımlanmasını ve bu tehlikelere maruz kalınmasıyla alakalı risklerin değerlendirmesi ve analizini kapsar.

Risk iletişimi - Karar verenler ve diğer menfaat sahipleri arasındaki risk ve yönetim bilgilerinin paylaşımı.

Risk kontrolü - Risk yönetim kararlarını gerçekleştiren eylemler (ISO kılavuzu 73)

Risk değerlendirmesi - Riskin önemi belirlemek için niceliksel veya niteliksel bir derece kullanarak verilmiş risk kriterleriyle tahmini riskin karşılaştırılması.

Risk tanımlaması - Problem tanımı veya risk sorusuna referans veren potansiyel zarar (tehlike) kaynaklarını tanımlamak için bilgilerin sistematik biçimde kullanımı.

Risk yönetimi - Riski ölçme, kontrol etme, iletme ve inceleme görevleri için kalite yönetimi kurallarının, prosedürlerinin ve pratiklerinin sistematik uygulaması.

Riskin azaltılması - Zararın olabilme ihtimalini ve söz konusu zararın şiddetini azaltmak için yapılan eylemler

Risk incelemesi - Riskle ilgili yeni bilgi ve deneyimleri ele alarak (eğer uygunsa) risk yönetim sürecinin ürün/sonuçlarının incelenmesi ve denetlenmesi

Şiddetlilik - Zararın olası sonuçlarının ölçüsü

Menfaat sahibi - Riski etkileyebilecek, risk tarafından etkilenebilecek veya kendini risk tarafından etkilenecek şekilde algılayan her türlü birey, grup veya organizasyon. Karar alanlar ayrıca menfaat sahibi olabilirler. Bu kılavuzun amacına uygun olarak, birincil menfaat sahipleri hastalar, sağlık çalışanları, resmi otoriteler ve endüstridir.

Trend - Değişken(ler)in değişim yönüne ve oranına atıfta bulunan istatistiksel terim.

Ek 1: Risk Yönetim Metotları ve Gereçleri

Bu ekin amacı, endüstri ve resmi otoriteler tarafından kalite risk yönetiminde kullanılacak başlıca araçların bazılarını referansta bulunmak ve genel bir bakış sağlamaktır. Referanslar, belirli bir araç hakkında daha fazla bilgi ve detay toplamaya yardımcı olması amacıyla dahil edilmişlerdir. Bu, ayrıntılı bir liste değildir. Bir ve bir dizi aracın, kalite risk yönetimi prosedürünün kullanıldığı her bir duruma uygun olmadığını bilmesi önemlidir.

1.1 Temel Risk Yönetim Kolaylaştırma Metotları

Verileri organize ederek ve karar vermeyi kolaylaştırarak risk yönetimini yapılandırmak için sıklıkla kullanılan bazı basit teknikler şunlardır:

- Akış çizelgeleri
- Kontrol Sayfaları
- İşlem Haritalaması
- Etki ve Tepki Şemaları (ayrıca Ishikawa şeması veya kılıç şeması olarak bilinir)

1.2 Başarısızlık Durumu Etkileri Analizi (BDEA)

BDEA (IEC 60812'ye bakınız) süreçler için potansiyel başarısızlık durumlarının ve onların sonuç ve/veya ürün performansları üzerindeki muhtemel etkilerinin bir değerlendirmesini sağlar. Başarısızlık durumları ortaya konduktan sonra, potansiyel risk azaltılması, toplanması, ortadan kaldırılması ve kontrolü için risk azaltılması kullanılabilir. BDEA ürün ve süreç anlayışına dayanır. BDEA metodik olarak karmaşık süreçlerin analizini idare edilebilir adımlar şeklinde parçalara ayırır. Önemli başarısızlık durumlarını, bu başarısızlıkları oluşturan faktörleri ve bu başarısızlıkların olası etkilerini özetleyen kuvvetli bir araçtır.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

BDEA riskleri önem sırasına göre düzenlemekte ve risk kontrol aktivitelerinin etkinliğini denetlemek için kullanılabilir.

BDEA ekipmanlara ve tesislere uygulanabilir ve bir üretim işleminin ve onun süreç veya ürün üzerindeki etkilerinin analiz edilmesinde kullanılabilir. Sistemin içindeki onu zarar görebilir kılan elementleri/işlemleri tanımlar. BDEA'nın ürün/sonuçları, dizayn veya daha ileri analizler için bir temel olarak veya kaynak kullanımını yönlendirmede kullanılabilir.

1.3 Başarısızlık Durumu, Etkileri ve Kritiklik Analizi (BDEKA)

BDEA, sonuçların şiddet seviyesinin bir araştırmasını, onların ayrı ayrı oluşabilme ihtimalini ve onların tespit edilebilirliğini kapsayacak şekilde genişletilebilir, Böylece Başarısızlık Durumu Etkisi ve Kritiklik Analizine dönüşür. Böyle bir analizin yapılabilmesi için ürün veya süreç özelliklerinin oluşturulması gereklidir. BDEKA, ek önleyici eylemlerin risklerini azaltmak için uygun olacağı yerleri tanımlayabilir.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

Eczacılık endüstrisinde BDEKA uygulamaları çoğunlukla üretim süreçleri ile ilintili riskler ve başarısızlıklar için kullanılmalıdır. Yine de sadece bu uygulamayla sınırlı değildir. BDEKA'nın sonucu, her bir başarısızlık durumu için relatif risk tabanındaki durumların derecelendirilmesinde kullanılan bir relatif risk "puanı"dır.

1.4 Başarısızlık Ağacı Analizi (BAA)

BAA aracı bir sürecin veya ürünün işlevselliğinin başarısız olduğunu varsayan bir yaklaşımdır. Bu araç her seferinde bir sistem (veya alt sistem) başarısızlığını değerlendirir. Ama nedensel zincirleri tanımlayarak başarısızlığın çoklu nedenlerini bir araya getirebilir. Sonuçlar başarısızlık durumu ağacının formları olarak grafiksel biçimde temsil edilir. Ağaçtaki her bir seviyede, hata durumlarının kombinasyonları mantıksal operatörler olarak tanımlanır (ve, veya, vs.) BAA nedensel faktörlerin tanımlanmasında uzmanların süreç hakkındaki anlayışına güvenir.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

BAA başarısızlığın kök nedenine giden yolun oluşturulmasında kullanılabilir. BAA kök nedenlerini tam olarak anlayabilmek amacıyla şikayetlerin ve sapmaların araştırılmasında ve niyetlenen yeniliklerin meseleyi tamamen çözeceği ve başka sorunlara yol açmayacağını güvenceye almak için kullanılabilir (örnek: bir problemi çözerken bir başkasına yol açmak). Hata Ağacı Analizi çok sayıdaki faktörün söz konusu bir meseleyi nasıl etkilediğini değerlendirmek için etkin bir araçtır. BAA'nın sonucu başarısızlık durumlarının görsel bir temsilini kapsar. Hem risk ölçümü hem de denetleme programlarının geliştirilmesinde faydalıdır.

1.5 Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları (TAKKN)

TAKKN ürün kalitesini, güvenilirliğini ve güvenliğini sağlayan sistematik, proaktif ve engelleyici bir araçtır (DSÖ Teknik Raporlar Serisi No 90, 2003 Ek 7'ye bakınız). Ürünlerin dizaynı, gelişimi, üretimi ve kullanımından dolayı oluşan zarar(lar)ın veya risklerin olumsuz sonuç(lar)ını analiz eden, değerlendiren, engelleyen ve kontrol eden bilimsel ve teknik prensiplere uygulanan yapısal bir yaklaşımdır.

TAKKN şu yedi adımdan oluşur:

- (1) Tehlike analizini yürütmek ve sürecin her adımı için engelleyici önlemlerin tanımlanması;
- (2) Kritik kontrol noktalarının belirlenmesi;
- (3) Kritik limitlerin oluşturulması;
- (4) Kritik kontrol noktalarının denetlenmesi için bir sistem oluşturulması;
- (5) Denetimler sonunda kritik kontrol noktalarının kontrol altında olmadığı durumlarda yapılacak düzeltici eylemin oluşturulması;
- (6) TAKKN sisteminin etkin biçimde çalıştığı doğrulayacak bir sistem oluşturulması
- (7) Bir kayıt tutma sisteminin oluşturulması.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

TAKKN fiziksel, kimyasal ve biyolojik tehlikelerle (mikrobiyolojik kontaminasyon dahil) ilişkili riskleri tanımlamakta ve idare etmekte kullanılabilir. TAKKN en çok, ürün ve işlem anlayışı kritik kontrol noktalarının tanımını destekleme konusunda yeterli derecede kapsamlıysa işe yarar. Bir TAKKN analizinin sonucu sadece üretim aşamasında değil tüm diğer yaşam döngüsü safhalarındaki kritik noktaların denetlenmesini kolaylaştıran risk yönetimi verileridir.

1.6 Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TİA)

TİA risk durumlarının dizayn veya süreçle ilgili amaçtan sapıldığında gerçekleştiğini varsayan bir teori üzerine kuruludur. “kılavuz-kelimeler” olarak adlandırılan ve tehlikeleri tanımlamada kullanılan sistematik bir beyin fırtınası tekniğidir. Normal kullanım veya dizayndan uzaklaşan potansiyel sapmaları tanımlamakta yardımcı olması amacıyla ilgili parametrelere (örnek: kontaminasyon, sıcaklık) uygulanan “kılavuz-kelimeler” (örnek: hayır, daha fazla, ondan başka, onun bir kısmı, vs..) kullanılır. Sıklıkla işlemin veya ürün ve uygulamasını dizaynını kapsayan uzmanlığa sahip bir grup şahısla kullanılır.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

TİA taşeronlara verilmiş üretim ve düzenlemeleri kapsayarak üretim süreçlerine ve ayrıca ilaç ve ilaç ürünlerinin temel aktivitelerin ötesindeki tedarikçiler, ekipmanlar ve tesislere de uygulanır. Eczacılık endüstrisinde öncelikli olarak işlem güvenlik tehlikelerini ölçmek amacıyla kullanılır. TİA durumunda, TİA analizinin sunucu risk yönetimi için gereken bir kritik işlem listesidir. Bu, üretim sürecindeki kritik noktaların düzenli denetlenmesini kolaylaştırır.

1.7 Ön Tehlike Analizi (ÖTA)

ÖTA, gelecekteki tehlikeleri, zararlı durumları ve zarar verme olasılığı olan vakaları tanımlamak ayrıca onların belirli bir aktivite, tesis, ürün veya sistemde gerçekleşebilme olasılığını tahmin etmek için tehlike veya başarısızlık ile ilgili önceki deneyimleri veya bilgiyi uygulamaya dayalı bir analiz aracıdır. Araç şunlardan oluşur: 1) risk vakasının olma olasılığının tanımlanması 2) oluşabilecek olası sağlıkla ilgili yaralanma veya hasar çağının kalitesinin değerlendirmesi 3) bir şiddet seviyesinin ve olma olasılığının kombinasyonu kullanarak tehlikenin relatif derecelendirmesinin yapılması ve 4) olası çare bulmaya yönelik önlemlerin tanımlanması

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

ÖTA, şartlar daha kapsayıcı bir tekniğin kullanılmasına engel oluyorsa, var olan sistemleri veya öncelikli tehlikeleri analiz ederken faydalı olabilir. Ürün, işlem ve tesis dizaynında kullanılabilir, ayrıca genel ürün tipi sonra ürün sınıfı ve son olarak belirli bir ürünün tehlike tiplerini değerlendirmede kullanılabilir. ÖTA, işlem prosedürleri veya dizayn detayları hakkında pek az bilgi bulunduğu proje gelişiminin erken safhalarında sıklıkla kullanılır; böylelikle daha sonraki çalışmaların bir öncüsüdür. Genellikle, ÖTA ile tanımlanan tehlikeler bu bölümde ele alınanlar gibi başka risk yönetim araçları ile ölçülür.

1.8 Risk Sıralaması ve Filtreleme

Risk sıralaması ve filtreleme riskleri karşılaştırma ve sıralamak için bir gereçtir. Komplike sistemlerin risk sıralaması genellikle her bir risk için çok çeşitli niceliksel veya niteliksel faktörlerin değerlendirilmesini gerektirir. Bu araç temel risk sorusunun riskin karıştığı faktörlerin yakalanmasında gerekli olan kadar çok bileşene bölünmesini hedef alır. Bu faktörler tek bir relatif risk skorunda bir araya getirilir ve sonra risklerin sıralanmasında kullanılır. “Filtreler” ağırlık faktörleri veya risk skorundaki kesintiler şeklinde ölçülmesinde veya risk sıralamasının yönetim veya tedbir amaçlarına uydurulmasında kullanılabilir.

Potansiyel Kullanım Alan(lar)ı

Risk sıralaması ve filtreleme sorumlu resmi otoriteler veya endüstri tarafından denetleme/tetkik amacıyla üretim sahalarını öncelik sırasına koymakta kullanılabilir. Risk sıralama metotları, yönetilmesi gereken risk portföyünün ve onun altında yatan nedenlerin çeşitli ve tek bir araç kullanılmayacak kadar zor olduğu durumlarda özellikle yararlıdır. Risk sıralaması aynı organizasyon çerçevesi dahilinde yer alan niteliksel ve niceliksel ölçümü yapılacak risklerin yönetim tarafından değerlendirilmesi gerektiğinde fayda sağlar.

1.9 Destekleyici İstatistiksel Gereçler

İstatistiksel gereçler kalite risk yönetimini destekler ve kolaylaştırır. Etkin veri değerlendirmesi sağlar, veri set(ler)inin belirginliğine karar vermede yardımcı olur, ve daha güvenilir kararlar almayı kolaylaştırır. Aşağıda eczacılık endüstrisinde sıklıkla kullanılan başlıca istatistiksel araçların bir listesi verilmiştir:

(i) Kontrol Şemaları, Örneğin :

- Kabul Kontrol Şemaları (ISO 7966'ya bakın)
- Aritmetik ortalama ve uyarı limitleri olan kontrol şemaları (ISO 7873'e bakın)
- Kümülatif Toplam Şemaları (ISO 7871'e bakın)
- Shewhart Kontrol Şemaları (ISO 8258'e bakın)
- Tartılmış Hareketli Ortalama

(ii) Deney Dizaynı (DD)

(iii)Histogramlar

(iv)Pareto Şemaları

(v) İşlem Kapasitesi Analizi

Ek II: Kalite Risk Yönetiminin Potansiyel Uygulamaları

Bu ek, kalite risk yönetimi prensiplerinin ve araçlarının endüstri ve sorumlu resmi otoriteler tarafından potansiyel kullanımını tanımlamak amacıyla oluşturulmuştur. Yine de belirli risk yönetim araçlarının seçimi tamamıyla belirli gerçeklere ve şartlara dayanmaktadır.

Bu örnekler tasvir etme amacıyla verilmiş olup sadece kalite risk yönetiminin potansiyel kullanımını önermektedir. Bu ekin, yasal gerekliliklerin ötesinde yeni beklentiler yaratması amaçlanmamıştır.

II.1 Entegre Kalite Yönetiminin bir Parçası olarak Kalite Risk Yönetimi

Dokümantasyon

Yasal beklentilerin güncel yorumları ve uygulamalarını incelemek.
Standart Operasyon Prosedürlerinin, kılavuzların vs.. içeriğini geliştirmek ve arzu edilebilirliğini belirlemek.

Eğitim-Öğretim ve Eğitim Kursları

Ekibin eğitimine, deneyimine ve çalışma alışkanlıklarına ve ayrıca önceki eğitimlerin periyodik değerlendirmesine (örnek: etkinliğine) dayanan başlangıç ve devamındaki eğitimlerin uygunluğunu belirlemek.

Personelin bir işlemi güvenilir ve ürün kalitesi üzerinde hiçbir olumsuz etki bırakmayacak şekilde uygulamasını sağlayan eğitimleri, deneyimleri, nitelikleri ve fiziksel yetileri tanımlamak.

Kalite Hataları

Şüphelenilen bir kalite hatasının, şikayetin, trendin, sapmanın, araştırmanın ve şartlar dışına çıkma sonucunun potansiyel kalite etkisini tanımlamak, değerlendirmek ve iletmek için bir temel oluşturmak.

Yasal otoritelerle birlikte hareket ederek risk iletişimini kolaylaştırmak ve belirli ürün hatalarını ele almak için uygun eyleme karar vermek. (örnek: geri çekme)

Denetim /Denetleme

Hem dahili hem harici denetimlerin amacını ve sıklığını belirlemek için göz önünde bulundurulacak faktörler şunlardır:

- Var olan Yasal Gereklilikler
- Firmanın veya tesisin toplam uyumluluk durumu ve tarihçesi
- Firmanın risk yönetim aktivitelerinin sağlamlığı
- Bölgenin karmaşıklığı
- Üretim sürecinin karmaşıklığı
- Ürünün ve onun tedavi edici öneminin karmaşıklığı
- Kalite hatalarının sayısı ve önemi (örnek: geri çekme)
- Önceki denetim/tetkiklerin sonuçları
- Kilit personel, ekipman, bina ve işlemlerde büyük değişiklikler
- Ürünün üretimiyle ilgili deneyim (örnek: sıklık, hacim, seri sayısı)
- Resmi kontrol laboratuvarlarının test sonuçları

Periyodik İnceleme

Ürün kalite incelemesi dahilinde verilerin trend sonuçlarını seçmek, değerlendirmek ve yorumlamak.

Denetim verilerini yorumlamak (örnek: bir yeniden değerlendirmenin uygunluğunun veya numune alınmadaki değişikliğin değerlendirilmesini desteklemek).

Değişim Yönetimi/ Değişim Kontrolü

Üretim sırasında eczacılıktaki gelişmeler hakkında edinilen bilgi ve verilere dayanan değişiklikleri yönetmek.

Değişikliklerin son ürünün elverişliliği üzerindeki etkisini ölçmek.

Tesis, ekipman, materyal, üretim süreci ve teknik aktarımların ürün kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirilmek

Bir değişimin uygulanmasının akabinde uygun eylemlere karar vermek örnek: ek testler, (yeniden) validasyon , (yeniden) değerlendirme veya sorumlu resmi otoritelerle iletişim.

Sürekli Gelişim

Ürün yaşam döngüsü boyunca süreçlerdeki devamlı gelişimi kolaylaştırmak.

II.2 Yasal Düzenlemelerin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Denetim ve Değerlendirme Aktiviteleri

Örnek olarak, denetim planlaması, sıklığı ve denetim ve değerlendirmenin yoğunluğunu kapsayacak şekilde kaynak tahsisine destek vermek.

Örnek olarak, kalite hataları, potansiyel geri çağırımlar ve denetimsel bulguların belirginliğini ölçmek.

Denetim sonrasında kuralların takibinin tipi ve uygunluğunu belirlemek.

Eczacılıkla ilgili gelişim bilgileri dahil olmak üzere endüstri tarafından gönderilen bilgileri değerlendirmek

Teklif edilen çeşitlemelerin ve değişimlerin etkisini değerlendirmek

Risklerin ne olduğu ve nasıl kontrol edilebileceği hakkında daha iyi bir anlayışı oluşturmak için sorumlu resmi otoriteler ve denetimciler arasında konuşulması gereken riskleri tanımlamak. (örnek: parametrik sürüm, süreç analitik teknolojisi).

II.3 Geliştirmenin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Söz konusu ürünün sürekli olarak istenen performansı vermesini sağlayan kaliteli bir ürünü ve onun üretim sürecini dizayn etmek. (ICH Q8'e bakın)

Geniş bir materyal özelliği, işleme seçenekleri ve işlem parametreleri aralığı üzerinden ürün performans bilgisini geliştirmek (örnek: partikül büyüklük dağılımı, nem özellikleri, akış özellikleri)

Ham maddelerin, solventlerin, aktif başlangıç materyallerinin, etkin maddelerin, yardımcı maddelerin ve ambalajlama materyallerinin kritik özelliklerini değerlendirmek.

Uygun şartları oluşturmak, kritik işlem parametrelerini tanımlamak ve üretim kontrollerini oluşturmak (örnek: kalite özelliklerinin ve onları işlem sırasında kontrol edebilme yetisinin klinik belirginliğine ilişkin eczacılık geliştirme çalışmalarının bilgilerini kullanmak.)

Kalite özelliklerinin çeşitliliğini azaltmak için:

- Ürün ve materyal hatalarını azaltmak
- Üretim hatalarını azaltmak

“Dizayn boşluğu” kavramının kullanılabilmesi amacıyla, teknoloji transferi ve artırım ile alakalı ek çalışmaların (örnek: biyo-eşdeğerlilik, stabilite) gerekliliğini değerlendirmek. (ICH Q8'e bakın)

II.4 Tesisler, Ekipmanlar ve Altyapı Hizmetlerinin Kalite Risk Yönetimi

Tesis / Ekipman Dizaynı

Binaların ve tesislerin dizaynını yaparken uygun alanları belirlemek. Örneğin,

- Materyal ve personel akışı
- Kontaminasyonun azaltılması.
- Pest kontrol yöntemleri
- Karışıklıkların önlenmesi
- Açık olanlara karşı kapalı ekipmanlar
- Temiz odalara karşı izole edici teknolojiler
- Tahsis edilmiş veya ayrılmış tesisler /ekipmanlar

Ekipmanlar ve kaplar için uygun ürünle temas eden materyalleri belirlemek (örnek: Seçkin bir dizi paslanmaz çelik derecesinde yağlayıcılar ve kaydırıcılar)

Uygun alt yapıyı belirlemek (örnek: buhar, gazlar, güç kaynağı, basınçlı hava, ısıtma havalandırma ve klima kullanımı (IHKK) ve su)

Alakalı ekipmanlar için (gerekli yedek parçaların envanteri) gerekli olan önleyici bakım işlerini kararlaştırmak

Tesislerin Hijyenik Yönü

Ürünü kimyasal, mikrobiyolojik ve fiziksel tehlikeler dahil olmak üzere çevresel tehlikelerden korumak (örnek, uygun kıyafet ve kapalı giysilerin giyilmesi, hijyenik mevzuular)
Çevreyi (örnek: personel, çapraz kontaminasyon potansiyeli) üretilmekte olan ürünle alakalı tehlikelerden korumak.

Tesis / Ekipman / Alt Yapı Kalifikasyonu

Tesislerin, binaların ve üretim ekipmanlarının ve/veya laboratuvar cihazlarının (uygun kalibrasyon metotları dahil) kalifikasyonunun alanını ve genişliğini belirlemek.

Ekipman Temizliği ve Çevresel Kontrol

İstenen kullanıma dayalı çaba ve kararları ayırt etmek (örnek: çok amaçlıya karşı tek amaçlı, seriye karşı sürekli üretim.)
Kabul edilebilir (belirlenmiş) temizlik değerlendirme sınırları belirlemek.

Kalibrasyon / Önleyici Bakım

Uygun kalibrasyon ve bakım şemaları oluşturmak.

Bilgisayar Sistemleri ve Bilgisayar Kontrollü Ekipmanlar

Bilgisayar donanımı ve yazılımı dizaynını seçmek (örnek: modüler, yapısal, hata toleranslı)
Validasyonun kapsamını belirlemek. Örneğin;
-Kritik performans parametrelerinin tanımı
-Gerekliliklerin ve dizaynların seçimi
-Kod incelemesi
-Testlerin kapsamı ve test metotları
-Elektronik kayıtların ve imzaların güvenilirliği

II.5 Materyal Yönetiminin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Tedarikçilerin ve fason üreticilerin tetkiki ve değerlendirilmesi

Tedarikçilerin ve fason üreticilerin kapsamlı bir değerlendirmesini yapmak.(örnek, denetleme, tedarikçi kalite anlaşmaları)

Başlangıç materyali

Başlangıç materyallerindeki çeşitlilik ile alakalı olası kalite risklerinin değerlendirilmesi (örnek: yaş, sentez yolu).

Materyallerin kullanımı

Karantina altındaki materyallerin kullanımının uygun olup olmadığına karar vermek (örnek: daha ileri dahili işlemler için)
Geri verilen malların yeniden işlenmesinin, yeniden çalışılmasının ve kullanımının uygunluğuna karar vermek

Saklama, lojistik ve dağıtım koşulları

Uygun saklama ve nakliye koşullarının devamını sağlamak için uygun düzenlemelerin yerine getirilmesi. (örnek: sıcaklık, nem, kap dizaynı)
Diğer ICH kılavuzları ile birlikte saklama ve nakliye koşullarındaki uygunsuzlukların ürün kalitesindeki etkilerini belirlemek (örnek: soğuk zincir yönetimi)
Altyapıyı sağlamak (örnek: uygun nakliye koşullarını, geçici olarak saklamayı, zararlı ve kontrollü materyallerin ele alınmasını, gümrük çekimini sağlamak)
Eczacılık ürünlerinin elverişliliğini güvence altına almak için bilgilerin sağlanması (örnek: tedarik zincirindeki riskleri dereceleme).

II.6 Üretimin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Validasyon

Validasyon, kalifikasyon ve doğrulama aktivitelerinin kapsamını ve boyutun tanımlamak (örnek: analitik metotlar, işlemler, ekipmanlar ve temizlik metotları)
Devam aktivitelerinin çapını belirlemek (örnek numune alımı, denetleme ve yeniden onaylama)
Bir onaylama çalışmasını kolaylaştırmak için kritik ve kritik olmayan işlem adımlarının ayrımını yapmak.

İn-proses numune alımı & testleri

İn-proses kontrol testlerinin çapını ve sıklığını değerlendirmek (örnek: ispatlanmış kontrol koşulları altında daha az testin yapılmasını doğrulamak)
Parametrik ve gerçek zamanlı sürümlerle bağlantılı olarak işlem analitik teknolojilerinin (İAT) kullanımını değerlendirme ve doğrulamak.

Üretim planlanması

Uygun üretim planlanmasını belirlemek (örnek: atanmış, kampanya ve eşzamanlı üretim süreci düzenleri).

II.7 Laboratuvar Kontrolü ve Stabilite Çalışmalarının Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Spesifikasyon dışı sonuçlar

Spesifikasyon dışı sonuçların araştırılması sırasında potansiyel kök nedenleri ve düzeltici eylemleri tanımlamak

Re-test tarihi / son kullanım tarihi

Ara mamullerin, yardımcı maddelerin ve başlangıç materyallerinin saklamaya ve testlere elverişliliğini değerlendirmek

II.8 Ambalajlama ve Etiketlemenin Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi

Ambalajların dizaynı

Birincil paketlenmiş ürünün korunması için ikinci bir paket dizaynı yapmak. (örnek: Ürünün gerçekliğini, etiketin okunabilirliğini güvence altına almak için)

Kapların kapatma sisteminin seçimi

Kapların kapatılma sisteminin kritik parametrelerini belirlemek

Etiket kontrolü

Aynı etiketin farklı versiyonlarını kapsayarak farklı etiketlerle alakalı karışıklık potansiyeline dayanan etiket kontrol prosedürlerinin dizayn edilmesi