T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLER İMALATHANELERİ İYİ İMALAT UYGULAMALARI (GMP) KILAVUZU

Versiyon: 2017/01

Yürürlük Tarihi: 01/10/2017

(Uyumlu olduğu PIC/S GMP Kılavuzu versiyonu: PE 009-13)

İÇİNDEKİLER

1. KISIM BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDE TEMEL GEREKLİLİKLER 3
BÖLÜM 1 FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ 4
BÖLÜM 2 PERSONEL 9
BÖLÜM 3 TESİSLER VE EKİPMAN 13
BÖLÜM 4 DOKÜMANTASYON 17
BÖLÜM 5 ÜRETİM 24
BÖLÜM 6 KALİTE KONTROL 29
BÖLÜM 7 DIŞARIDAN ALINAN HİZMETLER 34
BÖLÜM 8 ŞİKÂYETLER VE GERİ ÇEKME 36
BÖLÜM 9 İÇ DENETİM 38
2. KISIM ETKİN MADDELERDE TEMEL GEREKLİLİKLER 39
KILAVUZ EKLERİ 81
EK-1 STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI 82
EK-2 BEŞERİ BİYOLOJİK TIBBİ MADDE VE ÜRÜNLERİN İMALATI 95
EK-3 RADYOFARMASÖTİKLERİM İMALATI 117
EK-4 İMMÜNOLOJİKLER DIŞINDAKI VETERİNER TIBBI ÜRÜNLERIN İMALATI (KAPSAM DIŞI) 122
EK-5 İMMUNOLOJİK VETERİNER TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI (KAPSAM DIŞI) 123
EK-6 MEDİKAL GAZLARIN İMALATI 124
EK-7 BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI 133
EK-8 BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN ÖRNEK ALINMASI… 138
EK-9 SIVILARIN, KREMLERİN VE POMADLARIN İMALATI 140
EK-10 İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BAŞINÇLI ÖLÇÜLÜ DOZ AEROSOL PREPARATLARIN İMALATI 141
EK-11 BİLGİSAYARLI SİSTEMLER 143
EK-12 TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONLAŞTIRICI RADYASYONUNUN KULLANIMI 147
EK-13 TIBBİ ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN İMALATI 152
EK-14 İNSAN KANI VEYA PLAZMASINDAN ELDE EDİLEN TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI 165
EK-15 KALİFİKASYON VE VALİDASYON 174
EK-16 QP VE SERİ SERBEST BIRAKMA 187
EK-17 PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA 188
EK-18 ETKİN MADDELERDE TEMEL GEREKLİLİKLER (BK. 2. KISIM) 190
EK-19 REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİ 191
EK-20 KALİTE RİSK YÖNETİMİ 194
GENEL SÖZLÜK 212
TESİS ANA DOSYASI HAZIRLANMASINA İLİŞKİN KILAVUZ 218

1. KISIM

BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNLERDE TEMEL GEREKLİLİKLER

BÖLÜM 1
FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ

PRENSİP

Üretim yeri izni sahibi, tıbbi ürünleri, amaçlanan kullanımlarına, durumuna uygun olarak ruhsatname veya klinik araştırma izni gerekliliklerine uygun olarak, güvenilirlik, kalite ve etkinlikteki bir yetersizlik nedeniyle hastayı riske sokmayacak şekilde üretmek zorundadır. Bu kalite hedefine ulaşmak üst düzey yönetimin sorumluluğudur ve firmanın farklı birçok departmanındaki ve tüm düzeylerindeki personelinin, firma tedarikçilerinin ve dağıtıcılarının katılımını ve özverisini gerektirir. Bu kalite hedefine güvenilir şekilde erişmek için, İyi İmalat Uygulamalarını ve Kalite Risk Yönetimini özümsemiş, kapsamlı olarak tasarlanmış ve doğru olarak uygulanan bir Farmsötik Kalite Sistemi bulunmalıdır. Farmasötik Kalite Sistemi bütünüyle dokümante edilmeli ve sistemin etkinliği izlenmelidir. Kalite Güvence sistemlerinin tüm parçaları uzman personel, uygun ve yeterli altyapı, ekipman ve tesisler ile desteklenmelidir. Üretim yeri izni sahibini ve mesul müdürü bağlayan ek yasal sorumluluklar da bulunmaktadır.

Kalite Yönetimi, iyi imalat uygulamaları (İİU) ve kalite risk yönetimi temel kavramları birbirleri ile ilişkilidir. Burada, bu kavramların birbirleri ile ilişkilerini ve tıbbi ürünlerin üretimi ve kontrolü açısından sahip oldukları temel önemi ortaya koymak amacıyla tanımları yapılmıştır.

FARMASÖTİK KALİTE SİSTEMİ[1]

1.1 Kalite Yönetimi, bir ürünün, tek başına veya toplu olarak kalitesini etkileyen tüm unsurları kapsayan, geniş çerçeveli bir kavramdır. Tıbbi ürünlerin amaçlanan kullanımları için gereken kalitede olduklarını güvence altına almak hedefi ile yapılan organize düzenlemelerin bütünüdür. Dolayısıyla Kalite Yönetimi, İyi İmalat Uygulamalarını bünyesinde barındırmaktadır.

1.2 İİU; tıbbi araştırma ürünlerinin üretiminden, teknoloji transferine, ticari üretiminden ürüne son verilmesine kadarki yaşam döngüsü aşamalarına tatbik edilir. Ancak ICH Q10'da tarif edildiği şekilde Farmasötik Kalite Sistemi, farmasötik geliştirme yaşam döngüsü aşamasına kadar uzanabilir ve opsiyonel olmakla birlikte yenilik ve sürekli iyileştirmeye olanak sağlamalı ve farmasötik geliştirmeyle üretim faaliyetleri arasındaki bağı kuvvetlendirmelidir.

1.3 Yeni bir Farmasötik Kalite Sistemi geliştirirken veya var olan bir sistemi değiştirirken, firma faaliyetlerinin büyüklüğü ve karmaşıklığı göz önünde tutulmalıdır. Sistemin dizaynı, uygun araçların kullanımı dâhil, uygun risk yönetimi prensiplerini bünyesinde barındırmalıdır. Sistemin bazı yönleri şirket geneline yayılmış ve bazıları tesise özel olabilirken, normalde sistemin etkinliği tesis düzeyinde gösterilir.

1.4 Tıbbi ürünlerin imalatına uygun bir Kalite Yönetim Sistemi sistemi şu noktaları garanti altına almalıdır:

(i) Ürün realizasyonu; uygun kalite özelliklerine sahip ürünlerin istikrarlı biçimde açığa çıkmasına imkân sunan bir sistemin tasarlanması, planlanması, uygulamaya geçirilmesi, sürdürülmesi ve sürekli iyileştirilmesi yoluyla kazanılır,

(ii) Ürün ve proses bilgisi tüm yaşam döngüsü aşamaları boyunca kullanılır;

---

[1] Ulusal mevzuat üreticilerin etkin bir farmasötik kalite güvence sistemi kurmalarını ve yerine getirmelerini gerektirmektedir. Bu bölümde Farmasötik Kalite Sistemi terimi, ICH terminolojisi ile tutarlı olmak adına kullanılmıştır. Bu bölümün amaçları açısından bu terimler eşdeğer olarak görülebilir.

(iii) Tıbbi ürünler, İyi İmalat Uygulamaları gereklilikleri dikkate alınarak tasarlanır ve geliştirilir,

(iv) Üretim ve kontrol işlemleri açıkça tanımlanır ve İyi İmalat Uygulamaları uyarlanır,

(v) Yönetim sorumlulukları açıkça belirtilir,

(vi) Üretim, tedarik ve doğru başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinin kullanılmalarına, tedarikçilerin seçimine ve izlenmesine ve her bir teslimatın onaylı tedarikçi zincirinden olduğunu doğrulamaya yönelik düzenlemeler yapılır,

(vii) Dışarıdan alınan hizmetlerin yönetimini güvence altına alan prosesler yürürlükte olur,

(viii) Proses performansı ve ürün kalitesi için, etkin izleme ve kontrol sistemlerinin geliştirilmesi ve kullanılmasıyla bir kontrol durumu tesis ve idame edilir,

(ix) Seri serbest bırakmada, potansiyel sapmaların gelecekte ortaya çıkmasını engelleyecek önleyici aksiyonların alınmasını da göz önünde tutarak sapmaların incelenmesinde ürün ve proses izlem sonuçları dikkate alınır,

(x) Yarı mamuller üzerinde tüm gerekli kontroller ve diğer inproses kontroller ile validasyonlar yapılır,

(xi) Proses ve ürün bilgisinin mevcut seviyesine uygun kalite iyileştirmelerinin uygulamaya geçirilmesi yoluyla sürekli iyileştirmeye olanak sağlar,

(xii) Planlı değişikliklerin prospektif olarak değerlendirilmesine ve gerektiğinde idareye yapılacak bildirim ve onay hususlarını da gözeterek uygulamaya geçirilmeden önce onaylanmasına yönelik düzenlemeler yürürlükte olur,

(xiii) Herhangi bir değişikliğin uygulamaya geçirilmesinden sonra, kalite amaçlarının elde edildiğine ve ürün kalitesi üzerinde öngörülmemiş hiçbir zararlı etki olmadığına dair bir değerlendirme yapılır,

(xiv) Sapmaların, şüpheli ürün hatalarının ve diğer problemlerin incelenmesi sırasında uygun seviyede bir kök neden analizi gerçekleştirilmelidir. Bu, Kalite Risk Yönetimi prensipleri kullanılarak belirlenebilir. Konu hakkındaki kök neden(ler)in belirlenemediği durumlarda, en çok muhtemel olan kök neden(ler)in ortaya çıkarılmasına ve bunlara değinilmesine önem verilmelidir. Neden olarak insan hatasından şüphelenildiğinde veya neden olarak insan hatası bulunduğunda bu durum, varsa, proses, prosedür veya sistem bazlı hataların veya problemlerin gözden kaçırılmadığının garanti edilmesine dikkat edilerek ispatlanmalıdır. İncelemelere karşılık olarak uygun düzeltici ve/veya önleyici aksiyonlar (DÖF'ler) belirlenmeli ve uygulanmalıdır. Bu tür aksiyonların etkinliği Kalite Risk Yönetimi prensiplerince izlenmeli ve değerlendirilmelidir.

(xv) Tıbbi ürünler, mesul müdür her bir üretim serisinin, ruhsatına esas bilgilere, üretim, kontrol ve tıbbi ürünün serbest bırakılışına ilişkin yasa ve kurallara uygun olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini gösteren onay vermedikçe, yani seriyi serbest bırakmadıkça, satılamaz veya temin edilemez,

(xvi) Tıbbi ürünlerin, raf ömürleri boyunca kalitelerinin devam ettirilmesi amacıyla uygun koşullarda saklanması, dağıtılması ve müteakiben işlem görmesini mümkün olduğunca garanti altına alacak yeterli düzenlemeler mevcut olur,

(xvii) Farmasötik Kalite Sisteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini düzenli olarak değerlendirecek bir iç denetim ve/veya kalite teftişi süreci bulunur.

1.5 Etkin bir Farmasötik Kalite Sisteminin mevcut olmasını, yeterli kaynak sağlanmasını ve organizasyon genelinde görev, sorumluluk ve yetkilerin tanımlanmasını, iletişimini ve uygulamaya geçirilmesini güvence altına almakta nihai sorumluluk üst yönetimindir. Üst yönetimin, Farmasötik Kalite Sistemine liderlik etmesi ve sisteme aktif katılımı esastır. Bu liderlik, organizasyon dâhilindeki tüm seviyedeki ve tesislerdeki personelin Farmasötik Kalite Sistemine desteğini ve bağlılığını garanti etmelidir.

1.6 Ürünlerin, proseslerin ve sistemin kendisinin sürekli iyileştirilmesi için fırsatların

belirlenmesi amacıyla, üst yönetimin katılımıyla, Farmasötik Kalite Sistemi işleyişine yönelik periyodik yönetimsel gözden geçirme yapılmalıdır.

1.7 Farmasötik Kalite Sistemi tanımlanmalı ve belgelendirilmelidir. Bir kalite el kitabı veya denk bir doküman oluşturulmalı ve yönetim sorumlulukları dâhil, kalite yönetim sisteminin bir tarifini içermelidir.

TIBBİ ÜRÜNLER İÇİN İYİ İMALAT UYGULAMALARI

1.8 İyi imalat uygulamaları, ürünlerin kullanım amaçlarına uygun ve ruhsat dosyası, klinik araştırma izni veya ürün spesifikasyonunun gerektirdiği şekilde kalite standartları uyarınca istikrarlı olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini güvence altına alır ve Kalite Yönetiminin bir parçasıdır.

İyi imalat uygulaması, hem üretim ve hem de kalite kontrol ile ilgilidir. İİU'nun temel gereklilikleri şunlardır:

(i) Tüm üretim prosesleri açıkça tanımlanır, deneyimlerin ışığı altında sistematik olarak yeniden gözden geçirilir ve tıbbi ürünleri istikrarlı biçimde istenen kalitede ve spesifikasyonlarına uygun olarak üretmeye elverişli bulundukları gösterilir.

(ii) Üretim proseslerinin kritik basamakları ve proseslerde yapılan belirgin değişiklikler valide edilir.

(iii) İİU için gerekli tüm olanaklar aşağıdakiler de dâhil olmak üzere sağlanır:

- Uygun kalifiye ve eğitimli personel,
- Uygun tesisler ve alan,
- Uygun ekipman ve hizmetler,
- Doğru materyal, kaplar ve etiketler,
- Farmasötik Kalite Sistemi uyarınca onaylanmış prosedürler ve talimatlar,
- Uygun depolama ve nakliye.

(iv) Talimatlar ve prosedürler, talimat formuna özellikle eldeki olanaklara göre uygulanabilir şekilde açık ve anlaşılabilir bir dille yazılır.

(v) Prosedürler doğru biçimde yerine getirilir ve operatörler bu amaçla eğitilir.

(vi) Üretim sırasında, tüm işlemlerin prosedürlere ve talimatlara göre fiilen yapıldığını ve ürünün istenen kalitede ve miktarda olduğunu gösterecek şekilde elle veya diğer kayıt cihazlarıyla kayıt tutulur.

(vii) Her anlamlı sapma tümüyle kaydedilir, kök nedenin belirlenmesi maksadıyla araştırılır ve uygun düzeltici-önleyici aksiyonlar uygulamaya geçirilir.

(viii) İzlenecek olan serinin, dağıtımı da dâhil olmak üzere, tüm geçmişine ait üretim kayıtları anlaşılabilir ve kolay erişilebilir formlar halinde saklanır.

(ix) Ürünlerin dağıtımı, kalitelerini etkileyecek herhangi bir riski asgariye indirecek şekilde yapılır ve iyi dağıtım uygulamalarını dikkate alır.

(x) Herhangi bir seriyi, satış veya dağıtım sonrası, geri çekme imkânı veren bir sistem mevcut bulunur.

(xi) Piyasaya arz edilmiş ürünlere ilişkin şikâyetler incelenir, kalite hatalarının sebepleri araştırılır, hatalı ürünlere ilişkin uygun önlemler alınır ve hatanın tekrarı önlenir.

KALİTE KONTROL

1.9 Kalite kontrol, İyi İmalat Uygulamalarının 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, yarı mamuller, bulk ve bitmiş ürünlerin örneklemesi, incelenmesi, test edilmesi ve İİU amacıyla çevre şartlarının izlenmesi için yeterli tesisler, eğitilmiş personel ve onaylanmış prosedürler mevcut bulunur.

(ii) Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemesi, yarı mamuller, bulk ve bitmiş ürünlerden örnek alma işlemleri onaylanmış personelle ve yöntemlerle yapılır.

(iii) Test metodları valide edilir.

(iv) Gerekli tüm örnekleme, inceleme ve test prosedürlerinin fiilen yapıldığını gösteren kayıtlar, el ve/veya kayıt cihazlarıyla tutulur. Herhangi bir sapma tümüyle kaydedilir ve araştırılır.

(v) Bitmiş ürünler, ruhsatnamede veya klinik araştırma izninde belirtilen kalitatif ve kantitatif bileşime uygun etkin maddeler içerir, istenilen saflıkta olur ve doğru şekilde etiketlenmiş uygun kaplar içinde saklanır.

(vi) Hammadde, yarı mamul, bulk ve bitmiş ürünlerin test ve inceleme sonuçlarını içeren kayıtlar spesifikasyonları ile usulüne uygun olarak karşılaştırılır. 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 bırakılmaz.

(viii) Ürünün, gerektiğinde tekrar incelenebilmesi için, Ek-19 uyarınca, başlangıç maddeleri ve ürünlere ait yeterli miktarda referans numunesi saklanır ve numune son ambalajında tutulur.

ÜRÜN KALİTESİNİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

1.10 Yalnız ihraç amacı taşıyan ürünler de dâhil olmak üzere bütün ruhsatlı 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 dokümante edilmelidir ve en azından aşağıdaki unsurları içermelidir:

(i) Üründe kullanılan ambalaj materyalleri dâhil, başlangıç materyallerinin gözden geçirilmesi, özellikle yeni kaynaktan olanlar ve bilhassa etkin maddelerin tedarik zinciri izlenebilirliğinin gözden geçirilmesi.

(ii) Kritik in-proses kontrollerinin ve bitmiş ürün sonuçlarının gözden geçirilmesi.

(iii) Belirlenen spesifikasyonu/spesifikasyonları karşılayamayan serilerin gözden geçirilmesi ve bunların araştırılması.

(iv) Bütün önemli sapmaların veya uygunsuzlukların, bunların ilgili araştırmalarının ve sonuçta alınan düzeltici ve önleyici aksiyonların etkinliğinin gözden geçirilmesi.

(v) Proseslerde veya analitik metotlarda yapılan bütün değişikliklerin gözden geçirilmesi.

(vi) Üçüncü ülke (sadece ihracat) dosyaları için olanlar dâhil, başvurusu yapılan, izin verilen veya reddedilen ruhsat varyasyonlarının gözden geçirilmesi.

(vii) Stabilite izleme programının sonuçlarının ve herhangi bir ters eğilimin gözden geçirilmesi.

(viii) Kaliteye ilişkin bütün iadelerin, şikâyetlerin ve geri çekmelerin ve de bu zamanlarda

yapılan araştırmaların gözden geçirilmesi.

(ix) Ürün prosesi veya ekipmanla ilgili daha önceki diğer tüm düzeltici aksiyonların yeterliliğinin gözden geçirilmesi.

(x) Yeni ruhsatlar ve ruhsata yapılan varyasyonlar için ruhsat-sonrası taahhütlerin gözden geçirilmesi.

(xi) İlgili ekipman ve HVAC, su, basınçlı gazlar, vb. yardımcı tesislerin kalifikasyon durumu.

(xii) Güncel olduklarını temin etmek amacıyla Bölüm 7 kapsamında tanımlanan şekilde her bir anlaşmanın gözden geçirilmesi.

1.11 Üretici ve farklıysa ruhsat sahibi, gözden geçirme sonuçlarını değerlendirmeli ve Farmasötik Kalite Sistemi dâhilinde düzeltici ve önleyici aksiyon veya herhangi bir revalidasyon yapılıp yapılmayacağı hususunda değerlendirme yapılmalıdır. Bu aksiyonların devam eden yönetimi ve gözden geçirilmesi için yönetim prosedürleri olmalı ve iç denetim esnasında bu prosedürlerin etkinliği doğrulanmalıdır. Kalite incelemeleri, bilimsel olarak gerekçelendirildiği sürece, katı dozaj formları, sıvı dozaj formları, steril ürünler, vb. 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 nihai seri sertifikasyonundan sorumlu mesul müdür kalite incelemesinin zamanında ve doğru şekilde yapıldığını temin etmelidir.

KALİTE RİSK YÖNETİMİ

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

1.13 Kalite risk yönetimi sisteminin prensipleri şunlardır:

(i) Kalite riskinin değerlendirilmesi bilimsel bilgiye, proses ile deneyime dayanır ve sonunda hastanın korunması ile bağlantılıdır.

(ii) Kalite risk yönetimi prosesinin efor, formalite ve dokümantasyon seviyesi risk seviyesi ile orantılıdır.

İlave olarak, kalite risk yönetimi proses ve uygulama örnekleri Ek-20'de veya ICH Q9'da bulunabilir.

BÖLÜM 2
PERSONEL

PRENSİP

Tıbbi ürünlerin doğru biçimde imalatı şahıslara bağlıdır. Bu nedenle imalatçı, sorumluluğu olan tüm görevleri yerine getirmek için yeterli sayıda kalifiye elemana sahip olmalıdır. Bireysel sorumluluklar bireyler tarafından açıkça anlaşılmış ve kaydedilmiş olmalıdır. Tüm personel kendisiyle ilgili İyi İmalat Uygulamaları prensipleri hakkında bilgi sahibi olmalı ve ihtiyaçlarına yönelik olarak, hijyenik açıklamalar da dâhil 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. Üst yönetim, Farmasötik Kalite Sistemini uygulamaya geçirmek ve sürdürmek ile etkinliğini sürekli iyileştirmek için yeterli ve uygun kaynakları (insan, finansal, materyaller, tesisler ve ekipmanlar) belirlemeli ve temin etmelidir. Herhangi bir bireye yüklenen sorumluluklar, ürünün kalitesini risk altına sokacak ölçüde fazla olmamalıdır.

2.2 İmalatçının; Üretim, Kalite Kontrol ve uygulanabilir yerlerde madde 2.5'te değinilen Kalite Güvence veya Kalite Birimi Sorumluları ve Mesul Müdürlük pozisyonunun birbiri arasındaki ilişkilerin yönetim hiyerarşisi içinde net olarak gösterildiği, bir organizasyon şeması olmak zorundadır.

2.3 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.

2.4 Kalite hedeflerinin elde edilmesi için etkin bir Farmasötik Kalite Sisteminin mevcut olmasını, yeterli kaynak sağlanmasını ve organizasyon genelinde görev, sorumluluk ve yetkilerin tanımlanması, iletişimini ve uygulamaya geçirilmesini güvence altına almakta nihai sorumluluk üst yönetimindir. Üst yönetim, firmanın kaliteyle ilgili genel niyetlerini ve yönünü tarif eden bir kalite politikası oluşturmalı ve yönetim gözden geçirmesine katılım yoluyla kalite yönetim sisteminin uygunluğunun ve etkinliğinin sürdürülmesini ve İİU uyumunu güvence altına almalıdır.

KİLİT PERSONEL

2.5 Üst Yönetim; üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve ürünün serbest bırakılmasından sorumlu olarak atanmış mesul müdürü içeren Kilit Yönetim Personelini atar. Kilit pozisyonlarda bulunan kişiler tam gün görev yapmalıdırlar. Üretim ve kalite kontrol sorumluları birbirlerinden bağımsız olmalıdır. Büyük kuruluşlarda Bölüm 2.7, 2.8 ve 2.9'da belirtilen fonksiyonları yerine getirmek üzere personel görevlendirmesi gerekebilir. İlave olarak, firmanın büyüklüğüne ve organizasyonel yapısına bağlı olarak bağımsız bir Kalite Güvence Sorumlusu veya Kalite Birimi Sorumlusu atanabilir. Böyle bir fonksiyonun bulunduğu durumlarda, 2.7, 2.8, 2.9'da tanımlanan sorumlulukların bir kısmı, Kalite Kontrol Sorumlusu ve Üretim Sorumlusu ile paylaşılır ve üst yönetim, buna bağlı olarak görev, sorumluluk ve yetkilerin tanımlanmasına dikkat etmelidir.

2.6 Mesul müdürün görevleri ulusal mevzuatta tarif edilmiştir ve şu şekilde özetlenebilir:

a) Mesul müdür, her bir tıbbi ürün serisinin ülkede yürürlükte bulunan yasalara uygun olarak ve ruhsat dosyası gereklilikleri uyarınca imal ve kontrol edildiğini güvence altına almalıdır.

b) Mesul müdür, ulusal mevzuatta yer verilen kalifikasyon gereksinimlerini karşılamalıdır ve sorumluluklarını yerine getirmek için üretim yeri izin sahibinin daimi ve sürekli olarak emri altında bulunmalıdır.

c) Mesul müdürün geçici olarak bulunmadığı hallerde sorumluluklarına ancak benzer kalifikasyona sahip diğer kilit personel tarafından vekâlet edilebilir.

2.7 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 kalifikasyon ve bakımını garanti etmek.

v) Uygun validasyonların yapılmasını güvence altına almak.

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

2.8 Genel olarak Kalite Kontrol Sorumlusu aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:

i) Başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi, yarı mamuller, bulk veya bitmiş ürünleri kabul etmek veya reddetmek.

ii) Gerekli tüm testlerin yapılmasını ve ilişkili kayıtların değerlendirilmesini güvence altına almak.

iii) Spesifikasyonları, numune alma talimatlarını, test metodlarını ve diğer kalite kontrol prosedürlerini onaylamak.

iv) Kontratlı (fason) analiz yapanları onaylamak ve izlemek.

v) Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının bakımını ve kalifikasyonunu garanti etmek.

vi) Uygun validasyonların yapılmasını güvence altına almak.

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

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

2.9 Üretim, Kalite Kontrol ve ilgili olduğunda Kalite Güvence veya Kalite Birimi Sorumlularının, bilhassa Farmasötik Kalite Sisteminin tasarımı, etkin şekilde yürütülmesi, izlenmesi ve idamesini içerecek şekilde kaliteyle ilgili genelde paylaştıkları veya birlikte gerçekleştirdikleri sorumlulukları bulunmaktadır. Bunlar, ulusal mevzuata da konu aşağıdaki hususları içerebilir:

i) Yazılı prosedür ve diğer dokümanların, düzeltmeler dâhil, yürürlüğe konması,

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 üreticiler ile diğer İİU ilişkili fason hizmet sunucularının 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.

xii) Proses performansı, ürün kalitesi ve Farmasötik Kalite Sistemine dair yönetim gözden geçirmelerine katılım ve sürekli iyileştirmenin desteklenmesi,

xiii) Kalite sorunlarını yönetimin uygun düzeylerinde gündeme taşımak için zamanında ve etkin bir iletişim ve ilerleme sürecinin var olmasını güvence altına almak.

EĞİTİM

2.10 İmalatçı, görevleri gereği üretim ve depolama alanlarına veya kalite kontrol laboratuvarlarına (teknik bakım ve temizlik personeli dâhil) girmek durumunda olan tüm teknik personel ile faaliyetleri ürün kalitesine etki eden diğer personeli eğitmelidir.

2.11 Farmasötik Kalite Sistemi ve 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.

2.12 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.

2.13 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.

2.14 Farmasötik Kalite Sistemini ve bunun anlaşılmasını, uygulanmasını ve geliştirilmesini kolaylaştıracak tüm önlemler, eğitim oturumlarında bütünüyle tartışılmalıdır.

PERSONEL HİJYENİ

2.15 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 yönetimce teşvik edilmeli ve eğitim oturumları sırasında geniş olarak tartışılmalıdır.

2.16 Tüm personel işe alındıktan hemen sonra tıbbi muayeneden geçirilmelidir. Ürün kalitesini olumsuz etkileyebilecek sağlık durumlarından imalatçının haberdar edilmesini sağlayan talimatların bulundurulması, imalatçının sorumluluğunda olmalıdır. İlk tıbbi muayeneden sonra, gerekli zamanlarda iş ve işçi sağlığı muayeneleri yaptırılmalıdır.

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

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

2.19 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.

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

2.21 Personele, el yıkama tesislerini kullanılmaları konusunda talimat verilmelidir.

2.22 Steril preparatlar gibi özel ürün gruplarının imalatına ilişkin özel gereklilikler kılavuz eklerinde yer almaktadır.

DANIŞMANLAR

2.23 Danışmanlar tutuldukları konuyla ilgili öneride bulunmak için uygun tahsil, eğitim ve tecrübe veya bunların bir birlemişine sahip olmalıdır.

İsim, adres, kalifikasyonlar ve bu danışmanlar tarafından sunulan hizmetin türünü gösteren kayıtlar muhafaza edilmelidir.

BÖLÜM 3
TESİSLER VE EKİPMAN

PRENSİP

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

Üretim Alanı

3.6 Çapraz bulaşmaya bağlı olarak ciddi tıbbi zarar oluşma riskini en aza indirmek için, yüksek derecede hassasiyet yaratan (örneğin penisilinler) veya biyolojik preparatlar (örneğin canlı organizmalardan yapılanlar) gibi özel tıbbi 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 tıbbi 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. Tıbbi 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 tıbbi 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, yarı mamul 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, ışıklandırma, bağlantılar, 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 dâhil) 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 Tıbbi 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 imkân verecek ölçüde yeterli kapasiteye sahip olmalıdır: Başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemeleri, yarı mamul, bulk ürün ve bitmiş ürün, karantinadaki ürünler, serbest bırakma onayı almış, reddedilmiş, iade alınmış veya geri çekilmiş ürünler gibi.

3.19 Depo alanları, iyi depolama koşullarını sağlayacak şekilde tasarımlanmalı veya adapte edilmelidir. Özellikle depolar temiz, kuru ve kabul edilebilir sıcaklık limitleri içerisinde tutulmalıdır. Özel depolama koşulları (örn. sıcaklık, rutubet) gerektiğinde, bu koşullar sağlanmalı ve kontrol edilip, izlenmelidir.

3.20 Boşaltma ve yükleme platformları materyal ve ürünleri iklim koşullarından korumalıdır. Mal kabul bölümleri, içeri alınacak materyallerin kaplarının, gerektiğinde saklama (depolama) öncesi temizlenebilmesine olanak verecek şekilde tasarımlanmalı ve donatılmalıdır.

3.21 Karantina durumu için ayrı depo alanları ayrıldığında, bu alanlar açıkça işaretlenmeli ve yalnızca yetkili personelin girebileceği şekilde giriş kısıtlanmalıdır. Fiziksel karantinanın dışında bir sistem ile çalışıyor ise, aynı derecede güvenlik sağlanmalıdır.

3.22 Normalde başlangıç maddelerinden örnek alınması için ayrı bir "numune alma" bölümü mevcut olmalıdır. Eğer numune 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, tıbbi ürünler 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 tasarımlanmalıdır. 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 (hayvan geçişi) ve ayrı havalandırma ile diğer alanlardan iyice ayrılmış (izole edilmiş) olmalıdır.

EKİPMAN

3.34 İmalat ekipmanları, kullanım amacına uygun bir şekilde tasarımlanmalı, 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 tasarımlanmalıdır. 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. Ürüne 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 işaretlenmeli ve uygun olan yerlerde akış istikametini göstermelidir.

3.43 Distile, deiyonize ve uygun hallerde diğer su tesisatı, mikrobiyolojik bulaşma limitleri ve alınacak önlemler hakkında detaylı bilgi veren yazılı prosedürlere göre sanitize edilmelidir.

3.44 Bozuk ekipman, eğer mümkünse, üretim veya kalite kontrol alanlarından uzaklaştırılmalı veya en azından cihazın bozuk olduğuna dair açık bir uyarı etiketi ile etiketlenmelidir.

BÖLÜM 4
DOKÜMANTASYON

PRENSİP

İyi dokümantasyon, kalite 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, kâğıt 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 tatbik edilmelidir.

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.

GEREKLİ İİU DOKÜMANTASYONU (TİPİNE GÖRE):

Tesis Ana Dosyası: 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 prosesteki analitik teknolojileri, kabul kriterleri ile birlikte belirtilmelidir (ilgiliyse).

Prosedürler:

(Standart Çalışma Yöntemleri veya SOP olarak da bilinir) belli işlemlerin gerçekleştirilebilmesi amacıyla yönlendirmelerde bulunur.

Protokoller:

İhtiyat gerektiren belli işlemlerin gerçekleştirilmesi ve kaydedilmesi hususunda talimatlar verir.

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 dâhil 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 materyal[2] numuneleri ile elde edilen test sonuçlarının bir özetini, belirtilen spesifikasyon ile uygunluğuna ilişkin değerlendirmeyle birlikte sunar.

Raporlar:

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

DOKÜMANLARIN OLUŞTURULMASI 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 kâğıt üzerinde olacak şekilde birçok 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, Üretim Yeri İzin Dosyaları ve 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.

4.5 Kalite Yönetim Sistemi'ndeki dokümanlar düzenli olarak gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir. Bir doküman güncellendiğinde, geçerliliğini yitiren dokümanların sehven kullanımını önleyecek sistemler işletilmelidir.

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

İYİ DOKÜMANTASYON UYGULAMALARI

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

---

[2] 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.

4.8 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.

DOKÜMANLARIN SAKLANMASI

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.

SPESİFİKASYONLAR

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:
   - Tanımlanan ismi ve dâhili referans kodu,
   - Varsa, farmakope monografı referansı,
   - Onaylanmış tedarikçiler ve gerektiğinde 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 periyotu.

Yarı mamul ve bulk ürünlere ilişkin spesifikasyonlar

4.15 Yarı mamul ve bulk 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) Uygulanabilir hallerde ürüne verilen isim ve referans kodu,

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) Uygulanabilir hallerde, saklama koşulları ve özel taşıma önlemleri,

g) Raf ömrü.

ÜRETİM FORMÜLÜ VE İŞLEM TALİMATLARI

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 sürecinde ortadan kaybolabilecek herhangi bir madde belirtilmelidir.

d) Uygulanabilir hallerde, kabul edilebilir sınırlar ile beklenen nihai verimin ve ilgili yarı mamul 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 dâhil bulk ürünlerin saklanmasına 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 dâhil ürün adı,

b) Uygulanabilir hallerde, farmasötik formun ve dozajın 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 dâhil olmak üzere tam listesi,

e) Uygun olduğu 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 işlemden 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 dâhil izlenmesi gereken özel önlemler,

h) Önemli yardımcı işlemler ve kullanılacak ekipman da dâhil 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; hâlihazırda 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 dâhil),

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 istisnai /spesifikasyon dışı (OOS) 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 dâhil olmak üzere tanıma kontrolleri ve ambalajlama talimatları ile uygunluk kayıtları,

e) Kullanılan ekipman ve ambalajlama hatlarına ilişkin referanslar da dâhil olmak üzere uygulanan ambalajlama işlemlerinin detayları,

f) Mümkün olduğu durumlarda seri kodlama örnekleri, son kullanma tarihi ve herhangi bir ilave üst baskı da dâhil olmak üzere kullanılan basılı ambalajlama malzemelerinin numuneleri,

g) İmzalı onay ile gerçekleşen ambalajlama talimatlarından herhangi bir sapma da dâhil 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 dâhil edilmemesi doğrulanabilir.

i) Ambalajlama işlemlerinden sorumlu kişinin onayı.

PROSEDÜRLER VE KAYITLAR

Alındı belgesi

4.22 Her bir başlangıç maddesinin (bulk ürün, yarı mamul veya bitmiş ürünler dâhil), 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 saklanmasına ilişkin 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 dâhil 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 dâhil olmak üzere personel konuları,
- Çevresel izleme,
- Haşere kontrolü,
- Şikâyetler,
- Geri çekmeler,
- İadeler,
- Değişiklik kontrolü,
- Sapmalar ve uyumsuzluklara ilişkin incelemeler,
- İç kalite/İİU uygunluk denetimleri,
- Uygun olduğu durumlarda kayıt özetleri (örn. ürün kalitesinin gözden geçirilmesi),
- Tedarikçi Denetimleri.

4.30 Ana üretim ve test ekipmanları için açık çalışma prosedürleri mevcut olmalıdır.

4.31 Ana veya kritik analitik test, üretim ekipmanı ve ürünün işlendiği alanlar için kayıt defterleri tutulmalıdır. Bu işlemleri yürüten kişilerin kimlikleri ve yürütüldüğü tarihler de dâhil 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

PRENSİP

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 gözetilip yönetilmelidir.

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 yerlerde kaydedilmelidir.

5.3 Fabrikaya giren tüm materyaller, gönderilen malın siparişe uygun olup olmadığı yönünden kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda kaplar temizlenmelidir ve belirlenen 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 sistemsel olarak karantinaya alınmalıdır.

5.6 Dışarıdan satın alınan yarı mamul 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 imkân verecek ve muntazam şekilde depolanmalıdır.

5.8 Kabul edilebilir limitlerin dışında hiç bir uygunsuzluk olmadığından emin olunması için, gerektiğinde, verimlerin kontrolü ve miktarların mutabakatı işlemleri yürütülmelidir.

5.9 Karışma ve çapraz bulaşma riskinin hiç bulunmadığı 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, ana ekipmanlar ve uygun hallerde kullanılan odalar, işlem gören ürün veya materyalin adını, dozajını 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, açık, anlaşılır ve firma tarafından benimsenen formatta olmalıdır. Buna ek olarak, statüyü (karantina, kabul, red, temiz,…) gösteren kelimelerin yanı sıra 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 Tıbbi olmayan ürünlerin, tıbbi ürünlerin üretimi için ayrılan alanlarda ve ekipmanlarla üretilmesi önlenmelidir.

ÜRETİM SIRASINDA ÇAPRAZ BULAŞMANIN ÖNLENMESİ

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

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

a) Ayrılmış alanlarda üretim (penisilinler, canlı aşılar, canlı bakteri preparatları ve bazı diğer biyolojik ürünler için gereklidir) veya peşinden uygun temizlemenin izlendiği kampanya (zaman ayırımı ile) üretim,

b) Uygun hava kilidi ve havanın dışa atılması sağlanarak,

c) İşlem görmemiş veya yeterli işlem görmemiş havanın tekrar dolaşımı (resirküle edilmesi) veya tekrar girmesinin sebep olduğu bulaşma riskini en aza indirerek,

d) Koruyucu giysileri, özel çapraz bulaşma riski olan ürünlerin işlem gördüğü alanların içinde bulundurarak,

e) Ekipmanın yetersiz temizliği yaygın bir çapraz bulaşma kaynağı olduğundan, etkinliği bilinen temizlik ve bulaşmayı yok etme (dekontaminasyon) usulleri kullanılarak,

f) Üretimde "kapalı sistemler" kullanılarak,

g) Kalıntı 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.

VALİDASYON

5.21 Validasyon çalışmaları İyi İmalat Uygulamalarını 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 dâhil olmak üzere, ürünün kalitesini ve/veya imalatın tekrarlanabilirliğini etkileyebilecek belirgin üretim proses değişiklikleri valide edilmelidir.

5.24 Prosesler ve prosedürler, hedeflenen sonuçlara ulaşmada yeterli kaldıklarından emin olunması için periyodik kritik yeniden validasyona tabi olmalıdır.

BAŞLANGIÇ MADDELERİ

5.25 Başlangıç maddelerinin satın alınması, tedarikçiler hakkında özel ve geniş bilgiye sahip

personel gerektiren önemli bir işlemdir.

5.26 Başlangıç maddeleri, yalnızca ilgili spesifikasyonda adı geçen onaylanmış tedarikçilerden ve mümkün olan yerde doğrudan üreticisinden satın alınmalıdır. İmalatçı tarafından hazırlanan başlangıç maddeleri spesifikasyonlarının tedarikçilerle tartışılması tavsiye edilir. İmalatçı ve tedarikçiyle, söz konusu başlangıç maddesinin taşıma, etiketleme ve ambalajlama gereklilikleri ile şikâyetler ve reddetme prosedürleri dâhil, üretim ve kontrolünün tüm yönlerinin tartışılmasında yarar bulunmaktadır.

5.27 Her teslimatta, kapların ambalaj bütünlüğü ile ambalajın kapanma durumu (mühürü) ve teslimat fişiyle tedarikçi 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 dâhili referans kodu,
- Teslim almada verilen bir seri numarası,
- Uygulanabilir hallerde ürünün durumu (Örneğin; karantina, analiz, serbest bırakıldı, red),
- Uygulanabilir hallerde, son kullanma veya yeniden test edilmesi gereken tarih.

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

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

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

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

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

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

PROSES İŞLEMLERİ: ÜRÜN YARI MAMUL VE BULK ÜRÜNLER

5.35 Herhangi bir proses başlamadan önce, çalışma alanının ve ekipmanlarının temiz ve halihazırdaki işlem için gerekli olmayan herhangi bir başlangıç maddesi, ürün, ürün kalıntısı veya yürütülmekte olan işte gerekli olmayan dokümanlardan arındırılmış olduğundan emin olunmasına sağlayacak önlemler alınmalıdır.

5.36 Yarı mamuller ve bulk ürünler uygun koşullar altında saklanmalıdır.

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

5.38 Gerekli inproses kontroller ve çevre kontrolleri yapılmalı ve sonuçları kaydedilmelidir.

5.39 Beklenen verimden her belirgin sapma kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

AMBALAJ MALZEMELERİ

5.40 Primer ambalaj ve basılı ambalaj malzemelerinin satın alınması, işlem görmesi ve

kontrolünde, başlangıç maddelerine gösterilen dikkat gösterilmelidir.

5.41 Basılı malzemelere özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu tür malzemeler, yetkili olmayan kişilerce girilemeyen yerlerde ve uygun güvenlik koşulları altında saklanmalıdır. Kesilmiş etiketler ve diğer dağınık basılı malzeme, karışımları önlemek amacıyla ayrı ve kapalı kaplarda saklanmalı ve taşınmalıdır. Ambalaj malzemesi, kullanım için onaylanmış ve yazılı prosedürlere uygun olarak, yalnızca yetkili kişiler tarafından verilmelidir.

5.42 Her primer veya basılı ambalaj malzemesi serisine bir özel referans numarası veya tanımlama işareti verilmelidir.

5.43 Günü geçmiş veya artık kullanılmayan primer veya basılı ambalaj malzemesi imha edilmeli ve imha işlemi kaydedilmelidir.

Ambalajlama İşlemleri

5.44 Ambalajlama işlemleri için bir program hazırlarken, çapraz bulaşma, karışma veya yerine kullanma risklerini en aza indirmeye özel bir dikkat gösterilmelidir. Eğer arada fiziksel bir ayırım yoksa farklı ürünler birbirlerine yakın alanlarda ambalajlanmamalıdır.

5.45 Ambalajlama işlemleri başlamadan önce, ambalajlama hattının, bakım cihazlarının ve diğer ekipmanın temiz ve daha önce kullanılan ürün, materyal ve dokümanlardan arındırılmış olduğunu (eğer bu ürün, materyal ve dokümanlar müteakiben kullanılmayacaksa) kesin olarak belirleyecek yöntemler takip edilmelidir. Hattın arındırılması uygun bir kontrol listesine göre yapılmalıdır.

5.46 İşlem gören ürünün ismi ve seri numarası her bir ambalajlama istasyonunda veya hattında gösterilmelidir.

5.47 Kullanılacak tüm ürünler ve ambalaj malzemeleri, ambalajlama bölümüne teslim edilirken, miktarına, tanımlanmasına ve ambalajlama talimatlarına uygunluğu kontrol edilmelidir.

5.48 Dolum öncesinde, dolum yapılacak kaplar temiz olmalıdır. Cam parçaları ve metal partikülleri gibi bulaştırıcıların varlığının önlenmesine ve ortamdan uzaklaştırılmasına dikkat gösterilmelidir.

5.49 Normalde, dolum ve kapatmanın 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) Ambalajların genel görünüşü,

b) Ambalajların bütünlüğü,

c) Doğru ürünün ve ambalaj malzemelerinin kullanılıp kullanılmadığı,

d) Ambalaj üzerine yapılan basımın doğru olup olmadığı,

e) Hattaki izleyicilerin doğru fonksiyon yapıp yapmadıkları. Ambalajlama hattından alınan örnekler hatta 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 mamulün adedi araştırılmalı ve serbest bırakmadan önce tatminkâr 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.

BİTMİŞ 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.

REDDEDİLEN, GERİ KAZANILAN 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 yapılsın, yapılan işlem yetkili kişiler tarafından onaylanmalı ve kaydedilmelidir.

5.62 Reddedilen ürünlerin yeniden işlenmesi istisnai olmalıdır. Bu işleme izin verilebilmesi, ancak bitmiş ürünün kalitesi etkilenmeyecekse, spesifikasyonlara uyulacaksa veya bu işlemle ilgili risklerin değerlendirilmesinden sonra onaylanmış belirli bir prosedüre göre gerçekleştirecekse mümkündür. Yeniden işleme durumu kayıtlara geçirilmelidir.

5.63 Gerekli kalitedeki önceki serilerin tamamının veya bir kısmının 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 dâhil 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 tatminkâr 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 etkin maddelerin geri kazanılması mümkün olsa bile ürün "yeniden üretime alınabilir veya yeniden kullanılabilir" olarak nitelendirilmemelidir. Gerçekleştirilen her işlem kaydedilmelidir.

BÖLÜM 6
KALİTE KONTROL

PRENSİP

Bu bölüm İİU Kılavuzunun ilişkili tüm kısımlarıyla birlikte okunmalıdır. Kalite Kontrol; örnekleme, spesifikasyonlar ve test etme, organizasyon, dokümantasyon ve serbest bırakma prosedürleri ile ilgilidir. Böylece, gerekli ve ilgili testlerin yürütüldüğünden ve materyallerin kullanım için, ya da ürünlerin satış veya tedarik için bunların kalitelerinin tatminkâr 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 tatminkâr düzeyde çalışabilmesi için temel esas olarak kabul edilmiştir.

GENEL HUSUSLAR

6.1 Her üretim yeri izin sahibi bir kalite kontrol bölümüne sahip olmalıdır. 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, uygulanabilir olduğunda materyal ve ürünlerin referans ve/veya saklama numunelerinin kontrolünü gözetmek, ürün ve materyal kaplarının doğru etiketlenmesini güvenceye almak, ürünlerin stabilitesini takip etmek, ürünlerin kalitesine ilişkin şikâyetlerin 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 dâhil) değerlendirilmesi, bitmiş ürün spesifikasyonları ile uyumluluk ve bitmiş ürün ambalajının incelenmesi de dâhil olmak üzere tüm ilgili faktörleri kapsamalıdır.

6.4 Kalite kontrol personelinin, örnek almak ve uygun olduğu hallerde araştırmalar yapmak amacıyla üretim alanlarına girebilmeleri sağlanmalıdır.

İYİ KALİTE KONTROL LABORATUVARI UYGULAMALARI

6.5 Kontrol laboratuvarı tesisleri ve ekipmanı, Kalite Kontrol alanları için 3.bölümde verilen genel ve özel gerekliliklere uygun olmalıdır. Laboratuvar ekipmanları, kazara oluşacak çapraz bulaşmadan sakınmak için yüksek riskli alanlar arasında rutin olarak hareket ettirilmemelidir. Özellikle mikrobiyoloji laboratuvarı, çapraz bulaşmayı en aza indirecek biçimde düzenlenmelidir.

6.6 Laboratuvardaki tesisler, personel ve ekipman, imalat işlemlerinin doğası ve boyutu tarafından zorunlu kılınan görevlere uygun olmalıdır. "7. Bölüm, Dışarıdan Alınan Hizmetler"nda detayları açıklanan ilkelere uygun olarak özel durumlar için dış laboratuvarların kullanımı kabul edilebilir, ancak bu durum Kalite Kontrol kayıtlarında belirtilmelidir.

Dokümantasyon

6.7 Laboratuvar dokümantasyonu 4. Bölümde verilen prensiplere uygun olmalıdır. Dokümantasyonun önemli bir bölümü kalite kontrolle ilgili olup, aşağıdaki detaylar kalite kontrol bölümünde mevcut olmalıdır:

i. Spesifikasyonlar,

ii. Numune alma, test etme, kayıtlar (test çalışma formları ve/veya laboratuvar not defterleri de dâhil), kayıt tutma ve doğrulamayı tarif eden prosedürler,

iii. Cihazların kalibrasyon/kalifikasyonları ve ekipmanların bakımı hakkında prosedürler ve bunların kayıtları,

iv. Spesifikasyon dışı ve trend dışı sonuçların araştırılması için bir prosedür,

v. Test raporları ve/veya analiz sertifikaları,

vi. Gereken yerlerde, çevre (hava, su ve diğer yardımcu üniteler) izlemeye ait veriler,

vii. Uygulanabilen hallerde, test metotlarının validasyon kayıtları.

6.8 Bir seri kaydına ilişkin her türlü Kalite Kontrol dokümanı, Bölüm 4'te seri dokümanlarının saklanmasına ilişkin verilen ilkeler izlenerek muhafaza edilmelidir.

6.9 Bazı veri türleri (test sonuçları, verimler, çevre kontrolleri) eğilim (trend) değerlendirmesi yapılabilecek şekilde kaydedilmelidir. Her türlü trend dışı ve spesifikasyon dışı veri ele alınmalı ve bir araştırmaya konu edilmelidir.

6.10 Seri dokümantasyonunun parçası olan bilgilere ek olarak, laboratuvar not defteri ve/veya kayıtları gibi ham veriler de saklanmalı ve her an ulaşılabilir olmalıdır.

Numune Alma

6.11 Numune alma işlemi aşağıdaki hususları açıklayan, onaylanmış yazılı prosedürlere göre yapılmalı ve kaydedilmelidir:

i. Numune alma metodu,

ii. Kullanılacak ekipman,

iii. Alınacak numune miktarı,

iv. Numunenin öngörülen alt parçalara bölünmesine ilişkin talimatlar,

v. Kullanılacak numune alma kabının tipi ve durumu,

vi. Numune alınan kapların tanımlanması,

vii. Özellikle steril veya sağlığa zararlı maddelerden numune alınmasında izlenmesi gereken özel hususlar,

viii. Saklama koşulları,

ix. Numune alma ekipmanının temizlenmesine ve saklanmasına ilişkin talimatlar.

6.12 Alınan numuneler, alındıkları materyal veya ürün serisini temsil edebilmelidir. Ayrıca bir prosesin en kritik kısımlarını izlemek amacıyla (örneğin prosesin başında veya sonunda) başka örnekler de alınabilir. Kullanılan numune alma planı uygun biçimde gerekçelendirilmeli ve bir risk yönetim yaklamışına dayanmalıdır.

6.13 Numune kaplarının üzerinde; kabın içeriği, seri numarası, numunenin alındığı tarih ve numunelerin hangi kaplardan alındığını gösteren bir etiket bulunmalıdır. Bu kaplar, karışma riskini en aza indirerecek ve numuneleri olumsuz saklama koşullarından koruyacak biçimde yönetilmelidir.

6.14 Referans ve saklama numunelerine ilişkin daha ileri rehberlik Ek-19'da verilmiştir.

Test Etme

6.15 Test metotları valide edilmelidir. Bir laboratuvar kullandığı ve orijinal validasyonunu yapmadığı bir testin uygunluğunu doğrulamalıdır. Ruhsat dosyasında veya teknik dosyada tarif edilen

tüm test işlemleri, onaylanmış metotlara uygun olarak yapılmalıdır.

6.16 Alınan sonuçlar kaydedilmelidir. Kritik kalite özelliği olarak belirlenen parametrelerin sonuçları trende tabi tutulmalı ve birbirleri ile tutarlı olup olmadıkları kontrol edilmelidir. Her türlü hesaplama azami dikkatle incelenmelidir.

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

i. Ürün veya materyalin ismi ve uygulanabilirse, dozaj formu,

ii. Seri numarası ve uygulanabilir hallerde, üreticisi ve/veya tedarikçi ismi,

iii. İlgili spesifikasyon ve test prosedürlerine ait referanslar,

iv. Gözlemler ve hesaplamalar da dâhil olmak üzere, test sonuçları ve herhangi bir analiz sertifikasına ait referans,

v. Test tarihi,

vi. Testi yapan kişilerin parafları,

vii. Uygun olduğu takdirde, testleri ve sonuçlarını değerlendiren kişilerin parafları,

viii. Onaylandığına veya reddedildiğine (veya başka bir statü kararına) ilişkin açık ifade ve sorumlu tayin edilen kişinin tarihli imzası,

ix. Kullanılan ekipmana ait referans.

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

6.19 Laboratuvar reaktifleri, çözeltiler, cam malzemeler, referans standartlar ve kültür besiyerlerine özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu materyaller yazılı prosedürlere göre hazırlanmalı ve kontrol edilmelidir. Kontrollerin seviyesi kullanım ve mevcut stabilite verileriyle orantılı olmalıdır.

6.20 Referans standartlar, amaçlanan kullanımlarına uygun biçimde oluşturulmalıdır. Kalifikasyon ve sertifikasyonları bu doğrultuda açık biçimde ortaya konmalı ve belgelenmelidir. Resmî olarak tanınan bir kaynaktan alınan farmakope referans standartları mevcut olduğunda, tam olarak gerekçelendirilmediği sürece (sekonder standartların kullanımına, primer standatlara olan izlenebilirlikleri gösterildiğinde ve bu yazılı hale getirildiğinde izin verilmektedir), bunlar tercihen primer referans standartlar olarak kullanılmalıdır. Bu farmakope materyalleri, Kurum tarafından başka türlü bir izin verilmedikçe, ilgili monografta tarif edilen amaç için kullanılmalıdır.

6.21 Laboratuvar reaktifleri, çözeltiler, referans standartlar ve kültür besiyerleri hazırlanma ve açma tarihi ve hazırlayan kişinin imzası ile işaretlenmelidir. 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.

6.22 Gerekli hallerde, testlerde kullanılan maddelerin (reaktifler, çözeltiler 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.

6.23 Kültür besiylerleri, aksi bilimsel olarak kanıtlanmadıkça, besiyeri üreticisinin gereklilikleri doğrultusunda hazırlanmalıdır. Tüm kültür besiyerlerinin performansı kullanım öncesi doğrulanmalıdır.

6.24 Kullanılan mikrobiyolojik besiyerleri ve suşlar bir standart prosedür doğrultusunda dekontamine edilmeli ve çapraz bulaşma ile kalıntıların alıkonmasını önleyecek biçimde bertaraf edilmelidir. Kullanılan mikrobiyolojik besiyerlerinin raf ömrü belirlenmeli, belgelendirilmeli ve bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.

6.25 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

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

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

6.28 Bu asıl olarak pazar ambalajındaki tıbbi ürüne uygulanabilir ancak bulk ürünün programa dâhil edilmesi de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, bulk ürün ambalajlanmadan ve/veya üretim yerinden ambalaj sahasına nakledilmeden önce uzun bir süre saklanırsa, ambalajlı ürünün stabilitesi üzerindeki etki değerlendirilmeli ve ortam koşullarında çalışılmalıdır. Ayrıca, uzun süreler saklanan ve kullanılan yarı mamüller de göz önüne alınmalıdır. Rekonstitüe edilen ürünlerde stabilite çalışmaları ürün geliştirilmesi sırasında gerçekleştirilir ve devam eden stabilite yaklaşımıyla izlenmesi gerekli değildir. Bununla birlikte, ilgili olduğu durumlarda, rekonstitüe edilen ürünün stabilitesi de izlenebilir.

6.29 Devam eden stabilite programı, bölüm 4 kapsamındaki genel kurallar ve rapor olarak hazırlanan sonuçları takiben yazılı bir protokolde tarif edilmelidir. Devam eden stabilite programı için kullanılan ekipman (diğer ekipmanların arasında stabilite odaları) bölüm 3 ve ek 15 kapsamındaki genel ilkeler uyarınca kalifiye edilmeli ve bu durumda tutulmalıdır.

6.30 Devam eden bir stabilite programı için protokol, raf ömrü sonuna kadar uzatılmalı ve bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdaki parametreleri kapsamalıdır:

i. Uygulanabilir olduğunda, her bir doz ve farklı seri boyutu için seri sayısı/sayıları,

ii. İlgili fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve biyolojik test metotları,

iii. Kabul kriterleri,

iv. Test metotlarına referans,

v. Kap kapak sisteminin/sistemlerinin tarifi,

vi. Test aralıkları (zaman noktaları),

vii. Saklama koşullarının tarifi (Ürün etiketi ile tutarlı olarak uzun süreli test için standardize ICH koşulları kullanılmalıdır),

viii. Tıbbi ürüne özgü olan diğer uygulanabilir parametreler.

6.31 Protokolde gerekçelendirildiği ve belgelendirildiği takdirde, devam eden stabilite programı protokolü, ruhsat dosyasında sunulan ilk uzun süreli stabilite çalışmasından farklı olabilir (örneğin, test sıklığı; veya ICH tavsiyelerine göre güncellendiğinde).

6.32 Seri sayısı ve test sıklığı, eğilim (trend) analizi sağlaması açısından yeterli miktarda veri sağlamalıdır. Aksi gerekçelendirilmedikçe, ilgili olduğu takdirde, üretilen ürünün her bir doz ve primer ambalaj türü için, her yıl en az birer seri 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, protokolde bilimsel olarak gerekçelendirilirse uygulanabilir.

6.33 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 ilave edilme açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

6.34 Devam eden stabilite çalışmalarının sonuçları kilit 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 Kurumca incelenmesi açısından üretim yerinde mevcut bulunmalıdır.

6.35 Spesifikasyon dışı veya önemli atipik eğilimler (trendler) araştırılmalıdır. Piyasaya serbest bırakılmış ürün serilerini etkileyen teyit edilmiş tüm spesikasyon dışı sonuç veya önemli bir negatif trend Kuruma raporlanmalıdır. Piyasadaki seriler üzerine olası etki, İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu'nun 8. Bölümüyle uyumlu olarak ve Kuruma danışılarak değerlendirilmelidir.

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

Test metotlarının teknik olarak transferi

6.37 Bir test metodunu transfer etmeden önce, transfer eden tesis, test metodunun/metotlarının ruhsat dosyasında veya ilgili teknik dosyada tanımlananlarla uyumlu olduğunu teyit etmelidir. Test metodunun/metotlarının orijinal validasyonu, güncel ICH gerekliliklerine uygunluğun garanti edilmesi açısından gözden geçirilmelidir. Teknik transfer sürecine başlamadan önce, gerçekleştirilmesi gereken herhangi bir tamamlayıcı validasyonun belirlenmesi için bir boşluk (gap) analizi yapılmalı ve dokümante edilmelidir.

6.38 Test metotlarının bir laboratuvardan (transfer eden laboratuvar) diğer laboratuvara (alan laboratuvar) transferi, detaylı bir protokolde tanımlanmalıdır.

6.39 Transfer protokolü bunlarla kısıtlı olmamak üzere şu parametreleri içermelidir:

i. Gerçekleştirilecek testin ve transferi süren ilgili test metodunun/metotlarının tanımlanması,

ii. İlave eğitim ihtiyaçlarının belirlenmesi,

iii. Standartların ve test edilecek numunelerin belirlenmesi,

iv. Test ögelerinin herhangi bir özel nakliye ve depolama koşulunun belirlenmesi,

v. Metodolojinin güncel validasyon çalışmasına dayanan ve ICH gerekliliklerine dönük kabul kriterleri.

6.40 Teknik transfer süreci bitirilmeden önce, protokolden sapmalar araştırılmalıdır. Teknik transfer raporu, sürecin karşılaştırmalı sonuçlarını dokümante etmeli ve uygulanabilir ise, daha ileri test metot revalidasyonu gerektiren alanlar tanımlamalıdır.

6.41 Uygun olduğunda, belirli test metotlarının (örn. NIR spektroskopisi) transferi için diğer kılavuzlarda tanımlanan özel gereklilikler yer verilmelidir.

BÖLÜM 7
DIŞARIDAN ALINAN HİZMETLER

PRENSİP

Tatminkâr olmayan kalitede ürün veya işleme neden olabilecek yanlış anlamaları önlemek için, İİU Kılavuzunun kapsamındaki dışarıdan alınan tüm hizmetler, doğru biçimde tanımlanmalı, mutabık kalınmalı ve kontrol edilmelidir. Kontratı veren ve kontratı kabul eden arasında, tarafların görev ve sorumluluklarını açıkça ortaya koyan yazılı bir kontrat mevcut olmalıdır. Kontrat verenin Farmasötik Kalite Sistemi, herbir ürün serisine serbest bırakma onayı veren mesul müdürün, tüm sorumluluklarını nasıl yerine getireceğini ortaya koymalıdır.

Not: Bu bölüm, ruhsat ve imalat izinlerinin verilmesi açısından, imalatçıların, Kuruma olan sorumlulukları ile ilgilidir. Kontratı kabul eden ve kontratı veren tarafların tüketiciye karşı olan sorumluluklarını etkilemesi amaçlanmamış olup bu ulusal mevzuatın diğer hükümleri çerçevesinde ele alınmıştır.

GENEL HUSUSLAR

7.1 Dışarıdan alınacak hizmetleri, ürünleri veya ilişkili oldukları işlemleri ve kendisiyle bağlantılı olarak yapılan tüm teknik düzenlemeleri kapsayan yazılı bir kontrat mevcut olmalıdır.

7.2 Teknik ve diğer düzenlemeler için öngörülen değişiklikler de dâhil olmak üzere, dışarıdan alınacak hizmetler için yapılan tüm düzenlemeler, tatbik edilebilir oldukça, yürürlükteki mevzuata ve ilgili ürünün ruhsat dosyasına uygun olmalıdır.

7.3 Ruhsat sahibi ile üreticinin aynı olmadığı durumlarda, bu bölümde tarif edilen ilkeler gözetilerek yapılan uygun düzenlemeler bulunmalıdır.

KONTRATI VEREN

7.4 Kontrat verenin Farmasötik Kalite Sistemi, dışarıdan alınan tüm hizmetlerin kontrolünü ve gözden geçirilmesini içermelidir. Dışarıdan alınan hizmetlerin kontrolünü garanti edecek süreçlerin yürürlükte bulunduğundan nihai olarak kontrat veren sorumludur. Bu süreçler kalite risk yönetimi prensiplerini barındırmalı ve bilhassa şunları içermelidir:

7.4.1 Dışarıdan hizmet almadan önce, kontratı veren, dışarıdan alınan hizmetleri başarılı bir şekilde yürütebilmesi için kontratı kabul edenin yasallığını, uygunluğunu ve ehliyetini değerlendirmekle sorumludur. Kontrat veren aynı zamanda, kontrat yoluyla, bu kılavuzda yorumlandığı şekliyle İİU prensiplerinin ve kılavuzlarının izlendiğini güvence altına almakla sorumludur.

7.4.2 Kontrat veren, kontratı kabul eden tarafa, kontrat dâhilindeki işlerin yürürlükteki mevzuat ve ilgili ürünün ruhsat dosyasına uygun olarak yapılabilmesi için gereken tüm verileri ve bilgiyi sağlamalıdır. Kontrat veren, kontratı kabul edenin; tesislerine ekipmanlarına, personeline, diğer materyallerine veya diğer ürünlerine zarar verebilecek ürünle veya işlerle ilgili tüm problemlerden tümüyle haberdar olmasını sağlar.

7.4.3 Kontratı veren taraf, kontratı kabul eden tarafın performansı ile gerekli olan tüm iyileştirmelerin tanımlanmasını ve uygulamaya alınmasını izlemeli ve gözden geçirmelidir.

7.5 Kontrat veren, dışarıdan alınan hizmetlerle ilgili kayıtları ve sonuçları gözden geçirmekten ve değerlendirmekten sorumlu olmalıdır. Ayrıca, ya kendisi veyahut kontratı kabul edenin mesul müdürünün onayına dayanarak, kontratı kabul eden tarafından kendisine gönderilen tüm ürünlerin ve materyallerin İİU ve ruhsat dosyasına uygun olarak işlendiğini garanti etmelidir.

KONTRATI KABUL EDEN

7.6 Kontratı kabul eden tarafın, kontratı verenin iş siparişlerini yeterli bir şekilde karşılayabilecek uygun tesisleri, ekipmanları, bilgisi, deneyimi ve ehliyetli personeli mevcut olmalıdır.

7.7 Kontratı kabul eden taraf, kendisine ulaşan tüm ürünlerin, materyallerin veya bilginin istenen amaca uygun olduğunu garanti etmelidir.

7.8 Kontratı veren tarafın düzenlemeleri önceden değerlendirmesi ve onayı olmadan, kontratı kabul eden taraf, kontrat dâhilinde kendisine yüklenen hiçbir işi üçüncü taraflara alt mukavele ile devredemez. Kontratı kabul eden taraf ile herhangi bir üçüncü taraf arasındaki düzenlemeler, orijinal kontratı veren taraf ile kontratı kabul eden taraf arasında olduğu gibi aynı şekilde üçüncü tarafın uygunluğunun değerlendirmesini de içeren verilerin ve bilginin mevcut olduğunu garanti etmelidir.

7.9 Kontratı kabul eden taraf, kontratı veren tarafın dışardan aldığı hizmetin kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek kontrat hükümlerinin dışında olan hiçbir yetkisiz değişikliği gerçekleştirmemelidir

7.10 Kontratı kabul eden taraf, kontratlı analizler dâhil, fason faaliyetlerin Kurum denetimine konu olabileceğini anlamalıdır.

KONTRAT

7.11 Kontratı veren taraf ile kontratı kabul eden taraf arasında, dışarıdan alınan hizmetlerle ilgili olarak tarafların ayrı ayrı sorumluluklarını ve iletişim süreçlerini açıklayan bir kontrat hazırlanmalıdır. Kontratın teknik yönleri ilgili fason faaliyet ve İyi İmalat Uygulamaları konularında yeterince bilgili, ehliyetli kişilerce oluşturulmalıdır. Dışarıdan alınan hizmetlerle ilgili tüm düzenlemeler yürürlükteki mevzuat ve ilgili ürünün ruhsatname bilgileri ile uyumlu olmalı ve her iki tarafça kabul edilmelidir.

7.12 Kontrat, fason faaliyetin her bir aşamasının yürütülmesinden hangi tarafın sorumlu olduğunu net olarak tanımlamalıdır, örneğin; bilgi yönetimi, teknoloji transferi, tedarik zinciri, alt mukavele, materyallerin kalitesi ve satın alınması, test edilmesi ve serbest bırakılması, üretimin ve kalite kontrolün (in proses kontrolleri, numune alma ve analizler dâhil) gerçekleştirilmesi.

7.13 Dışarıdan alınan hizmetlerle alakalı kayıtlar -örneğin üretim, analiz ve dağıtım kayıtları- ve referans numuneler kontrat veren tarafından saklanmalı veya kontrat verinin erişimine hazır olmalıdır. Bir şikâyet veya bir şüpheli hata olayında veyahut şüpheli bir sahte ürün vakasında, ürün kalitesinin değerlendirilmesine ilişkin tüm kayıtlar ulaşılabilir olmalı ve kontrat verenin ilgili prosedürlerinde belirtilmelidir.

7.14 Kontrat, kontratı kabul eden veya müştereken kabul edilen alt yükleniciler tarafından yürütülen fason faaliyetleri, kontratı veren tarafın denetlemesine müsaade etmelidir.

BÖLÜM 8
ŞİKÂYETLER VE GERİ ÇEKME

PRENSİP

Tüm şikâyetler ve hatalı olması muhtemel ürünlere ilişkin diğer tüm bilgiler, yazılı prosedürlere göre dikkatle incelenmelidir. Tüm beklenmedik durumlara önlem olmak üzere, hatalı olduğu bilinen veya bu konuda şüphe duyulan ürünlerin gerektiğinde piyasadan hızla ve etkin bir şekilde geri çekilebilmesine yönelik bir sistem tasarımlanmalıdır.

ŞİKÂYETLER

8.1 Şikâyetlerin 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 şikâyet, inceleme ve geri çekme olayından haberdar edilmelidir.

8.2 Olası bir ürün hatasına ilişkin şikâyetlerin söz konusu olduğu durumlarda, geri çekme kararı da dâhil olmak üzere izlenmesi gereken işlemleri belirten yazılı prosedürler mevcut olmalıdır.

8.3 Bir ürünün hatasına ilişkin her türlü şikâyet, tüm orijinal detayları ile beraber kaydedilmeli ve baştan sona soruşturulmalıdır. Bu tip problemlere ilişkin çalışmalara, normalde, kalite kontrolden sorumlu olan kişi de 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 şikâyet sonucu alınan tüm kararlar ve tüm önlemler kaydedilmeli ve ilgili seri kayıtları ile referanslandırılmalıdır.

8.6 Şikâyet kayıtları, dikkat çeken ve piyasadaki ürünün geri çekilmesini gerektirebilecek, spesifik veya tekrarlayan sorunlara ait her türlü belirti yönünden düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

8.7 Bir şikâyetin sahtecilikten kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemeye yönelik özel bir dikkat gösterilmelidir.

8.8 Eğer bir imalatçı, muhtemel bir hatalı imalat, ürün bozulması, sahtecilik veya ürünle ilgili ciddi diğer kalite problemlerinin tespitini müteakiben aksiyon almayı düşündüğünde, Kurum haberdar edilmelidir.

GERİ 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 güncellenen 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 kişi/ kişilerce ulaşılabilir olmalıdır ve bu kayıtlar, ihraç edilen ürünler ve doktor numuneleri de dâhil olmak üzere,

satış yapılan müşteriler hakkında yeterli bilgileri (adresleri, çalışma saatleri içinde ve dışında bulundukları 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 gelişimi kaydedilmeli ve ürünün dağıtımı yapılan miktarı ile geri çekilen miktarı arasında bir mutabakat içerecek şekilde bir sonuç raporu hazırlanmalıdır.

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

8.17 Geri çekme işlemlerinde, "Geri Çekme Yönetmeliği" gerekleri aynen uygulanır.

BÖLÜM 9
İÇ DENETİM

PRENSİP

İyi İmalat Uygulamaları prensiplerine uyumu izlemek ve gerekli düzeltmeleri önermek amacıyla "İç Denetim" yapılmalıdır.

9.1 Bir ön program hazırlanmasından sonra personel konuları, tesisler, ekipman, dokümantasyon, üretim, kalite kontrol, tıbbi ürünlerin piyasaya dağıtımı, şikâyetler ve geri çekmeler ile ilgili düzenlemeler ile iç denetim çalışmaları, Kalite Güvencesi prensiplerine uygunluğun kanıtlanabilmesi açısından, aralıklarla incelenmelidir.

9.2 İç denetim, firma içerisinden bu amaçla görevlendirilen ehliyetli kişi/kişilerce bağımsız ve ayrıntılı bir şekilde yürütülmelidir. Bunun yanı sıra, firma dışından uzmanların bağımsız denetim yapmaları da faydalı olabilir.

9.3 Tüm iç denetimler kayda geçirilmelidir. Raporlar denetleme sırasında edinilen tüm gözlemleri ve eğer mümkünse düzeltici tedbirlere ilişkin önerileri de kapsamalıdır. Ayrıca daha sonra gerçekleşen uygulamalara ilişkin açıklamalar da kaydedilmelidir.

2. KISIM

ETKİN MADDELERDE TEMEL GEREKLİLİKLER

1. GİRİŞ

Beşeri Tıbbi Ürünlerin İmalathaneleri Hakkında Yönetmelik kapsamında, etkin maddelerin kullanımı ancak üretim yapan tesisin İİU gerekliliklerine uygunluğu halinde mümkün olabilmektedir. Bu bölüm etkin madde üretimi için özel bir bölüm olup, İİU kılavuzunun diğer ilgili bölümleri de uygulanabilir.

1.1 Amaç

Bu doküman (kılavuz), etkin maddelerin uygun bir yönetim kalitesi sistemiyle üretilmesi amacıyla İyi İmalat Uygulamalarına (İİU) yol göstermek için yazılmıştır. Ayrıca bu bölümde etkin maddelerin taşıması gereken kalite ve saflık gerekliliklerini karşıladığının güvence altına alınması amaçlanmıştır.

Bu kılavuzda geçen "üretim"; etkin maddelerle ilgili her türlü malzeme alımı, imal etme, ambalajlama, yeniden ambalajlama, etiketleme, yeniden etiketleme, kalite kontrolü, serbest bırakma, saklama, dağıtım ve gerekli kontrollerini kapsar. Bu kılavuzda, "-meli -malı" terimi uygulanamaz olduğu gösterilmediği, İİU kılavuzunun ilgili herhangi 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 kanunlarda yer verilmiştir.

Bu kılavuzun amacı ruhsatname/üretim izin belgesi gereksinimlerini tanımlamak veya farmakope gerekliliklerini değiştirmek değildir ve ruhsat/ üretim izinleri kapsamı dâhilinde etkin maddelerin özel kayıt gereksinimlerini belirleyen Kurum yetkilerine bir etkide bulunmaz. Kayıt dokümanlarındaki tüm taahhütler yerine getirilmelidir.

1.2 Kapsam

Bu kılavuz, beşerî tıbbi ürünlerin etkin maddelerinin üretiminde uygulanır. Steril etkin maddelerin üretiminde ise yalnızca, steril hale getirilmelerinin hemen öncesine kadarki noktaya kadar uygulanır. Bu kılavuz, steril etkin maddelerin sterilizasyon ve aseptik üretim sürecini içermemektedir ancak bunlar ulusal mevzuatta ortaya konan İİU prensipleri ve kılavuzlarıyla uyumlu olarak gerçekleştirilebilir ve 1. eki dâhil, İİU Kılavuzunda yorumlanmıştır.

Bu kısım, tam kan ve plazma ile kanın toplanması ve test edilmesi hususundaki detaylı gereklilikleri içermez. Ancak kan veya plazmanın hammadde olarak kullanılmasıyla üretilen etkin maddeleri kapsar.

Son olarak, bu kılavuz, bulk halinde ambalajlanan beşeri tıbbi ürünlere uygulanmaz. Ancak, özellikle belirli tipteki etkin maddeler için ilave kılavuzların bulunabileceği ek 2 ila 7'de olmak üzere, İİU kılavuzunun eklerinde tanımlanan istisnalara konu tüm diğer etkin başlangıç maddelerine uygulanır. Ekler bu sebeple gözden geçirilecektir, fakat bu süre zarfında ve yalnızca bu gözden geçirme tamamlanıncaya kadar, üreticiler temel gerekliliklere dair Kısım 1'i ve bu eklerin kapsamına giren ürünler için ilgili ekleri kullanmaya devam etmeyi seçebilirler ya da şimdiden Kısım 2'i uygulayabilirler.

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

Etkin Madde Başlangıç Materyali: Etkin maddenin üretiminde kullanılan bir etkin madde, yarı mamul veya hammadde olup etkin maddenin yapısında belirgin bir yapısal parça olarak kullanılır. Bir Etkin Madde Başlangıç Materyali; ticari bir mal, bir veya daha fazla kontratlı veya ticari anlaşmalı tedarikçiden satın alınmış veya firmanın kendi tesislerinde üretilmiş bir materyal olabilir. Etkin Madde Başlangıç Materyalinin normalde kimyasal özellikleri ve yapıları tanımlanmıştır.

Üretici, etkin maddenin üretiminin başladığı noktayı belirler ve gerekçesini yazılı hale getirir.

Sentetik prosesler için bu, "Etkin Madde Başlangıç Materyalinin" prosese girdiği nokta olarak bilinir. Diğer prosesler için (Örneğin: Fermantasyon, ekstrasyon, saflaştırma vs.) bu gerekçe vaka bazlı olarak saptanmalıdır. Tablo 1 Etkin Madde Başlangıç Materyalinin, normalde sürece dâhil olduğu nokta hakkında rehberlik edecektir. Bu noktadan itibaren, yarı ve/veya etkin madde üretim aşamalarına, bu kılavuzda tanımlanan gerekli iyi imalat uygulamaları tatbik edilmelidir. Bu uygulama, etkin madde kalitesini etkilediği belirlenen kritik üretim basamaklarının validasyonunu içerecektir. Ancak, bir üreticinin bir üretim basamağını valide etmeyi tercih etmesinin, o basamağın mutlaka kritik olacağı anlamına gelmediği hatırda tutulmalıdır.

Bu dokümanın yaptığı rehberlik normalde Tablo 1'de gri olarak gösterilen basamaklara uygulanacaktır. Bu, tabloda gösterilen tüm basamakların yerine getirileceği anlamına gelmemektedir. Etkin madde üretiminde; proses, erken basamaklardan son basamaklara, saflaştırma ve ambalajlamaya doğru ilerledikçe İİU'nun sıkılığı artmalıdır. Granülasyon, kaplama veya partikül boyutunun fiziksel olarak değiştirilmesi (örneğin: öğütme, mikronize etme) gibi etkin maddeye uygulanan fiziksel işlemler en azından bu bölümün standartlarına uygun olarak yapılmalıdır.

Bu kılavuz, "Etkin Madde Başlangıç Materyali" olarak tanımlanan maddelerin kullanılmasından önceki basamaklara uygulanamaz.

Tablo 1: Bu Kılavuzun Etkin Madde Üretimine Tatbiki

Üretimin tipi	Bu tip üretimde kılavuzun uygulandığı basamaklar (gri ile gösterilmiştir)				
Kimyasal üretim	Etkin madde başlangıç materyallerinin üretilmesi	Etkin madde başlangıç materyellerinin sürece dâhil olması	Ara mamul(ler)in üretimi	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
Hayvan kaynaklarından elde edilen etkin maddeler	Organ, sıvı veya doku toplanması	Kesme, karıştırma, ve/veya başlangıç işlemleri	Etkin madde başlangıç materyallerinin sürece dahil olması	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
Bitkisel ekstrelerden alınan etkin maddeler	Bitkilerin toplanması	Kesme ve ilk ekstrasyon(lar)	Etkin madde başlangıç materyallerinin sürece dahil olması	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
Etkinmadde olarak kullanılan bitkisel ekstreler	Bitkilerin toplanması	Kesme ve ilk Ekstrasyon		İleri ekstraksiyon	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
Ezilmiş veya toz hale getirilmiş bitkilerden oluşan etkin maddeler	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 idamesi	Hücre kültürü ve/veya fermantasyon	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama
Etkin madde oluşturmak için"klasik" fermantasyon	Hücre bankasının kurulması	Hücre bankasının idamesi	Hücrelerin fermantasyona katılması	İzolasyon ve saflaştırma	Fiziksel işlemler ve ambalajlama

Artan İİU Gereklilikleri

2. KALİTE YÖNETİMİ

2.1 Prensipler

2.10 Kalite, üretime dâhil olan herkesin sorumluluğunda olmalıdır.

2.11 Her bir üretici, kalite yönetimi için, yönetimin ve uygun üretim personelinin aktif katılımını içeren etkin bir sistem kurmalı, dokümanlarını tutmalı ve hayata geçirmelidir.

2.12 Kalite yönetim sistemi etkin maddelerin 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 (KG) hem de kalite kontrol (KK) sorumluluklarını yerine getiren kalite birim(ler)i olmalıdır. Organizasyonun büyüklüğü ve yapısına bağlı olarak bunlar ayrı KG ve KK birimleri veya tekbir kişi veya grup olarak şekillendirilebilir.

2.14 Yarı mamul ve etkin 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 serbest bırakma veya değerlendirmenin tamamlanmasının beklendiği hammadde veya yarı mamullerin kullanımı gibi) hiçbir materyal, kalite birim(ler)ince değerlendirme tatmin edici biçimde tamamlanmadan önce piyasaya sürülmemeli veya kullanılmamalıdır.

2.18 Sorumlu yönetimi; otorite denetimleri, ciddi İİU sapmaları, ürün hataları ve ilgili eylemler konusunda zamanında uyaracak prosedürler bulunmalıdır (örnek: kaliteye bağlı şikâyetler, geri çekmeler, otorite aksiyonları, vs.).

2.19 Kalite hedefine güvenilir bir şekilde ulaşabilmek için, İyi İmalat Uygulamaları, kalite kontrol ve kalite risk yönetimini bünyesinde barındıran, kapsamlı biçimde dizayn edilmiş ve gerektiği gibi uygulanan bir kalite sistemi mevcut olmalıdır.

2.2 Kalite Risk Yönetimi

2.20 Kalite risk yönetimi; aktif bileşenin kalite risklerinin değerlendirmesi, kontrolü, derlenmesi ve iletişimi için sistematik bir prosestir. Hem proaktif hem de retrospektif olarak uygulanabilir.

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.

Bunlara ilave olarak, proses örnekleri ve Kalite Risk Yönetimi uygulamaları Ek-20'de bulunabilir.

2.3 Kalite Biriminin 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 etkin maddelerin serbest bırakılması veya reddedilmesi. Üretici firmanın kontrolü dışındaki kullanımlarda yarı mamullerin serbest bırakılması veya reddi,

2. Hammaddeleri, yarı mamulleri, ambalajlama ve etiketleme materyallerini serbest bırakmak veya reddetmek için bir sistem oluşturulması,

3. Etkin maddelerin 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. Yarı mamul veya etkin madde kalitesi ile alakalı tüm prosedürlerin onaylanması,

7. İç denetimlerin (kendi kendini denetleme) yapılmasının sağlanması,

8. Yarı mamul ve etkin maddeleri fason üreticilerinin onaylanması,

9. Potansiyel olarak yarı mamul veya etkin madde kalitesini etkileyecek değişikliklerin onaylanması,

10. Validasyon protokollerinin ve raporlarının incelemesi ve onaylanması,

11. Kalite ile alakalı şikâyetlerin 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 etkin maddelerin ve/veya yarı mamullerin yeniden testi veya son kullanım tarihlerini destekleyecek sabit verilerin var olduğundan emin olunması ve

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. Etkin maddelerin veya yarı mamullerin üretiminde kullanılan talimatların yazılı prosedürlere uygun olarak hazırlanması, incelenmesi, onaylanması ve dağıtılması,

2. Etkin maddelerin ve eğer uygunsa yarı 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. Validasyon protokollerinin ve raporlarının incelenip onaylanmasının sağlanması,

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

10. Yeni ve uygun olduğunda tadilatı yapılmış tesislerin ve ekipmanların kalifikasyonu.

2.5 İç Denetimler (Kendi Kendini Denetleme)

2.50 Etkin maddelerin İİU prensiplerine uygun olduğunun onaylanabilmesi için onaylanmış bir takvim dâhilinde 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 Kalitesinin Gözden Geçirilmesi

2.60 Prosesin tutarlılığını doğrulamak amacıyla etkin maddelerde düzenli kalite gözden geçirme çalışmaları gerçekleştirilmelidir. Bu tür gözden geçirmeler normalde yıllık olarak yapılmalı ve rapor edilmelidir. Ve en az şunları içermelidir:

- Kritik in-proses kontrol ve kritik etkin madde test sonuçlarının incelemesi,
- Belirlenmiş spesifikasyon(lar)ı 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, şikâyetlerin ve geri çekmelerin incelenmesi ve
- Düzenleyici eylemlerin yeterliliğinin incelemesi.

2.61 Bu gözden geçirme sonuçları değerlendirilmeli ve düzeltici bir eyleme mi veya herhangi bir re-validasyona mı başlanılmalı, buna dair bir karar verilmelidir. Bu tip düzeltici eylemlerin nedenleri belgelenmelidir. Üzerinde anlaşılan düzeltici eylemler zamanında ve etkin bir biçimde tamamlanmalıdır.

3. PERSONEL

3.1 Personel Kalifikasyonu

3.10 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin üretimini sağlamak ve denetlemek için uygun eğitime ve/veya deneyime sahip yeterli sayıda personel bulunmalıdır.

3.11 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin 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 yarı mamulleri ve etkin maddeleri korumak için kafa, yüz, el ve kolları kapatan ek koruyucu aksesuarlar giyilmelidir.

3.22 Personel yarı mamuller ve etkin maddelerle 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 etkin maddelerin kalitesini tehdit eden aktivitelerde bulunmamalıdır. Herhangi bir zamanda herhangi bir kişi (ya tıbbi muayene veya denetimcinin gözlemi sonucunda) aşikâr bir hastalığa veya açık yaralara sahipse koşulları düzelene kadar veya yetkili tıbbi personelin kişinin hastalığının etkin maddelerin güvenliğini veya kalitesini tehdit etmediğine ilişkin onay verene kadar, etkin maddelerin kalitesini kötü yönde etkileyeceği durumların dışında tutulmalıdır.

3.3 Danışmanlar

3.30 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin 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. BİNALAR VE TESİSLER

4.1 Tasarım ve İnşaatlar

4.10 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin 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. Yarı mamul ve etkin 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,
- Yarı mamullerin ve etkin maddelerin salım veya iade öncesi karantinaya alınması,
- Yarı mamullerin ve etkin maddelerin 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
- Laboratuvar 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 Laboratuvar bölgeleri/işlemleri normalde üretim bölgesinden ayrı bulundurulmalıdır.

Bazı laboratuvar bölgeleri, özellikle in-proses kontrollerde kullanılan yerler, üretim alanları içinde bulunabilir, ancak üretim sürecinin işlemlerinin laboratuvar ölçümlerinin netliğini olumsuz yönde etkilememesi ve laboratuvar işlemlerinin yarı mamul ve etkin maddelerin 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. Etkin maddelerin 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, etkin maddeler ve yarı 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 Etkin maddelerin üretiminde kullanılan suyun kullanıldığı amaca uygun olduğu gösterilmelidir.

4.31 Aksi belirtilmediği müddetçe, işlem suyu asgari olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarındaki içme suyu kalitesini karşılamalıdır.

4.32 Eğer içme suyu, etkin 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 İşlemde kullanılan su, üretici tarafından belli bir kaliteyi yakalaması için arıtılıyorsa, arıtma işlemi valide edilmeli ve uygun aksiyon limitleri ile izlenmelidir.

4.34 Bir non-steril etkin madde üreticisi, suyun steril bir ilaç (tıbbi ürün) üretimi için daha ileri işlemlere girmeye uygun olduğunu düşünüyor veya iddia ediyorsa, son izolasyon ve saflaştırma aşamalarında kullanılan su toplam mikrobiyal sayılar, zararlı organizmalar ve endotoksinler yönünden izlenmeli ve kontrol edilmelidir.

4.4 Muhafaza Etme (Sınırlama)

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

4.41 Valide 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 dâhil), etkin maddelerin üretiminde kullanılan bina veya ekipmanlar kullanılmamalıdır. Bu tür yüksek toksisiteye sahip materyallerin tutulması ve saklanması, etkin maddelerden 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 Yarı mamul ve etkin maddelerin 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, hammaddelerin, ambalajlama/etiketleme materyallerinin, yarı mamullerin ve etkin maddelerin kontaminasyonunu önlemek için uygun rodentisid, insektisid, fungusit ve fumigasyon maddelerinin kullanılmasında gerekli olduğu takdirde yine yazılı prosedürler uygulanmalıdır.

5. İŞLEM EKİPMANLARI

5.1 Tasarım ve İnşaat

5.10 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin üretilmesinde kullanılan ekipmanlar uygun dizayn ve boyuta sahip olmalı ve amaçlandığı işe, temizliğe, sanitizasyona (gerekli olduğunda) ve bakıma uygun şekilde yerleştirilmelidir.

5.11 Ekipmanlar; hammadde, yarı mamul veya etkin maddelere temas eden yüzeylerinin yasal veya diğer oluşturulmuş şartların ötesinde bir değişikliğe neden olmayacak şekilde üretilmelidir.

5.12 Üretim ekipmanları sadece kalifiye edildiği operasyon aralığında kullanılmalıdır.

5.13 Etkin maddelerin veya yarı mamullerin üretilmesinde kullanılan kalıcı olarak kurulmuş işlem hatları ve büyük ekipmanlar (örnek: reaktörler, saklama kapları) uygun şekilde tanımlanmalıdır.

5.14 Kaydırıcılar, ısıtma sıvıları veya soğutucular gibi ekipmanın çalışmasıyla alakalı her türlü malzeme, etkin maddelerin ve yarı mamullerin kalitesiyle ilgili resmi ve diğer belirlenmiş şartları değiştirmemesi için etkin maddelere ve yarı 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 dâhil) ekipmanların koruyucu bakımını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.

5.21 Etkin maddelerin ve yarı mamullerin üretiminde kullanılmak üzere işleme alınan ekipmanın temizliği ve sürekliliği için yazılı prosedürler belirlenmelidir. Temizlik prosedürleri operatörlerin her tip ekipmanı tekrarlanabilir 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 dâhil),
- 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 yarı mamul veya etkin maddelerin 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 yarı mamul veya etkin madde 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 Etkin maddeler ve yarı mamullerin kalitesini garantilemek için kritik olan kontrol, tartma, ölçme, denetleme ve test ekipmanları belirlenmiş çizelgeler dâhilinde 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 etkin madde(ler)in veya yarı mamul(ler)in 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 elde edilebilir kalifiye edilmiş 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 olmasını engelleyen kontroller bulunmalıdır. (Örnek: sistemin kapanması ve veriye erişilememesi) 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 Etkin maddelerin veya yarı mamullerin veya kayıtların güvenilirliğinin veya test sonuçlarının kalitesini etkileyebilecek bilgisayarlı sisteme dayalı olaylar kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.

5.47 Bilgisayarlı sistemdeki değişiklikler, değişiklik prosedürüne uygun olmalı ve resmi olarak yetkilendirilmeli, raporlandırılmalı ve test edilmelidir. Raporlar donanımda, yazılımda ve sistemin 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 KAYITLAR

6.1 Dokümantasyon Sistemi ve Özellikleri

6.10 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin 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 İlgili tüm dokümanları saklamak için bir prosedür oluşturulmalıdır. (Örnek: Geliştirme geçmişi raporları, ölçek büyütme raporları, teknik transfer raporları, proses validasyon raporları, eğitim raporları, üretim raporları, kontrol raporları ve dağıtım raporları.) Bu dokümanların saklanma 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 etkin maddelerin 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 Saklanma 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 kağıt kopya elde etme aracı da hazırda bulundurulmalıdır.

6.17 Hammaddeler, yarı mamuller ve gerekli olduğu takdirde etkin maddeler ve etiketleme ve ambalajlama materyalleri için spesifikasyonlar oluşturulmalıdır. Buna ek olarak ilaç aktif maddelerinin ve ara mamullerin üretim kalitesini etkileyebilecek olan işlem yardımcıları, contalar 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 Kullanım Kaydı

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 etkin maddeye veya yarı mamule tahsis edilmiş ise ve eğer yarı mamuller veya etkin maddeler 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, Yarı Mamullerin, Etkin Maddelerin Etiket ve Ambalajlama Materyallerinin Kayıtları

6.30 Kayıtlar şu aşağıdakileri kapsamalıdır:

- Üreticinin adı, etkin madde üretiminde kullanılacak her seri hammadde, yarı 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,
- Etkin maddelerin etiket ve ambalajlama materyallerinin belirlenen şartlara uygun olduğuna dair denetleme ve inceleme dokümanları,
- Reddedilen hammaddeler, yarı mamuller veya etkin maddelerin 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 yarı mamul ve etkin madde ana üretim talimatları tek bir kişi tarafından hazırlanmalı, tarih atılmalı ve imzalanmalı ve bağımsız olarak kalite birim(ler)indeki bir kişi tarafından kontrol edilmeli, tarih atılmalı ve imzalanmalıdır.

6.41 Ana üretim talimatları şunları içermelidir:

- Üretimi yapılan yarı mamul veya etkin maddenin 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 yarı mamul listesi,
- Ölçü birimi de dâhil olmak üzere kullanılan her bir yarı mamulün veya hammaddenin oranının veya miktarının açıkça belirtilmesi. Miktarın sabit olmadığı durumlarda her bir seri boyu veya üretim oranının hesabı dâhil edilmelidir. Miktar sapmaları ispatlandığı takdirde dâhil edilmelidir,
- Üretim yeri ve kullanılan ana üretim ekipmanının ne olduğu,
- Şunlar dâhil olmak üzere detaylı üretim talimatları:
  - İzlenecek 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,
- Zaman veya işlemin uygun aşamalarının beklenen kabul edilebilir verim 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 dâhil olmak üzere etkin maddelerin ve yarı mamullerin uygun kullanılabilirliğini sağlayacak saklama talimatları.

6.5 Seri Üretim Kayıtları (Seri Üretimi ve Kontrol Kayıtları)

6.50 Seri üretim kayıtları her bir yarı mamul ve etkin madde 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, öğütücüler vs.),
- Üretim sırasında kullanılan hammaddelerin, yarı mamullerin veya herhangi bir yeniden işlenen malzemenin ağırlık ve seri numarası dâhil olmak üzere her bir serinin özel tanımı,
- Kritik işlem parametrelerinin kaydedilen fiili sonuçları,

- Yapılan tüm örneklemeler,
- Operasyonun her bir kritik adımını yapan, doğrudan denetleyen ve kontrol eden kişilerin imzası,
- İn-proses ve laboratuvar test sonuçları,
- Uygun safhalarda ve zamanlardaki fiili verimler,
- Etkin maddeler veya yarı mamulün ambalaj ve etiket tanımları,
- Eğer satışa sunulduysa etkin maddelerin veya yarı mamulün tanıtıcı etiketi,
- Tespit edilen her türlü sapma, değerlendirilmesi, hakkında yapılan araştırma (eğer uygunsa) veya eğer ayrı saklanmışsa o araştırmaya ilişkin referanslar ve
- Serbest bırakma testinin sonuçları.

6.53 Spesifikasyonlara uygun olarak, etkin madde veya yarı mamuldeki kritik sapmaları veya hataları araştırmak için yazılı prosedürler oluşturulmalı ve izlenmelidir. Araştırma, söz konusu hatalar veya sapmalarla ilgili olabilecek diğer serileri de kapsamalıdır.

6.6 Laboratuvar Kontrol Kayıtları

6.60 Laboratuvar kontrol kayıtları aşağıda belirtildiği şekilde, incelemeleri ve miktar tayinlerini içererek, oluşturulan standartlara ve spesifikasyonlara uygunluğu garantilemek için yapılan tüm testlerden elde edilmiş bütün verileri kapsamalıdır:

- Materyal adını veya kaynağını, seri numarasını veya diğer ayırıcı kodu içerecek şekilde, test için kabul edilen numunenin bir tanımı, numune alma tarihi ve uygun durumlarda test için kabul edilen numunenin miktarı ve kabul tarihi,
- 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(ler) ve
- Orijinal kayıtların doğruluk, tamlık ve oluşturulan standartlara uyum bakımından incelendiğini gösteren, ikinci bir kişinin imzası ve 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,
- Etkin maddeler 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 etkin maddenin ve yarı mamulün belirlenmiş şartlara uygunluğunu belirlemek amacıyla ambalajlama ve etiketleme de dâhil olmak üzere seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtlarının incelenmesi ve onaylanması için yazılı prosedürler oluşturulmalı ve takip edilmelidir.

6.71 Bir etkin madde serisi serbest bırakılmadan ve dağıtılmadan önce kritik işlem adımlarının seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları kalite birim(ler)i tarafından incelenmeli ve onaylanmalıdır. Kritik olmayan işlem adımlarının üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları kalifiye üretim personeli veya kalite birim(ler)i 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 yarı mamul serbest bırakma sorumluluğunu ve yetkisini üretim birimlerine devredebilirler.

7. MATERYAL YÖNETİMİ

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 yarı mamul üreticileri kritik materyal tedarikçilerini değerlendirmek için bir sisteme sahip olmalıdır.

7.12 Materyaller bir tedarikçiden veya tedarikçilerden kalite birim(ler)inin onayladığı şartlar göz önünde bulundurularak satın alınmalıdır.

7.13 Eğer kritik materyalin tedarikçisi materyalin üreticisi değilse, üreticinin adı veya adresi etkin madde ve/veya yarı mamul üreticisi tarafından bilinmelidir.

7.14 Kritik hammaddelerin tedarik kaynağının değiştirilmesi, Bölüm 13 Değişiklik Kontrolü gereğince yapılmalıdır.

7.2 Malın ulaşması ve Karantina

7.20 Mal ulaştığında ve kabul öncesinde, her bir material kabı veya kap grubu, doğru etiketleme (tedarikçinin kullandığı isimle ve firmanın kullandığı isim arasında farklılık varsa, bunların bağdaşıp bağdaşmadığı dâhil), kap hasarı, kırık mühür ve tahrif veya kontaminasyon ihtimaline karşı görsel olarak incelenmelidir. Materyaller, numune alınıncaya, –uygun olan- inceleme veya test işlemleri yapılıncaya ve serbest bırakılıncaya dek karantinada tutulmalıdır.

7.21 Gelen materyaller eldeki stoklara karıştırılmadan önce (örnek: solventler veya silolardaki stoklar), doğruluk yönünden, gerektiğinde 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 güvenceyi sağlamanın yöntemleri aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını kapsayabilir:

- Temizlik sertifikası
- Kontaminasyon kalıntısı testi
- Tedarikçinin denetimi

7.23 Büyük depo konteynerleri ve onlarla ilgili çok ağızlı borular, dolum 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 hammaddelerin istenen şartlara uygun olduğunu gösteren bir analiz sertifikası alınmışsa, proses yardımcılarının, zehirli veya yüksek toksisite içeren hammaddelerin, diğer özel materyaller veya firmanın kontrolü dâhilinde 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 dâhilinde test yapılmamasının nedeni açıklanmalı ve rapor edilmelidir.

7.33 Numuneler alınmış olduğu materyal serisini temsil edebilmelidir. Numunelendirme metotları, 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 alma, 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 variller, torbalar 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 normalde en eski stoğun ilk kullanılmasını sağlayacak şekilde saklanmalıdır.

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

7.44 Red edilen materyaller, 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. ÜRETİM VE İN-PROSES KONTROLLER

8.1 Üretim İşlemleri

8.10 Etkin madde ve yarı mamul üretiminde kullanılacak hammaddeler 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 yarı mamul veya etkin maddenin seri kaydında belirtilen materyaller olduğunu doğrulamalıdır.

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

8.14 Gerçekleşen verimler üretim sürecinin belirli aşamaları boyunca beklenen verimler ile karşılaştırılmalıdır. Uygun aralıklardaki beklenen verimler, bir önceki laboratuvar, pilot ölçek ve üretim verilerine dayalı olarak ele alınmalıdır. Kritik işlem adımlarıyla ilişkili verim sapmaları, durumdan etkilenen serilerin kalitesinde bir etki veya potansiyel bir etki olup olmadığını belirlemek üzere 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 önce kullanımı engellemek amacıyla uygun şekilde kontrol edilmelidir.

8.2 Zaman Limitleri

8.20 Eğer zaman limitleri ana üretim talimatlarında (6.41'e bakınız) belirtiliyorsa etkin maddelerin ve yarı mamullerin kalitesini garantilemek için bu zaman limitlerine riayet edilmelidir. Sapmalar rapor edilmeli ve değerlendirilmelidir. Bir hedef değere ulaşmak için yapılan proseslerde zaman limitleri (Örnek: pH ayarlaması, hidrojenasyon, belirlenen spesifikasyona kadar kurutma) uygun olmayabilir. Çünkü reaksiyonların tamamlanması veya işlem adımları in-proses numunelendirmesi ve testlerle belirlenir.

8.21 Daha ileri prosesler için bekletilen yarı mamuller kullanım kalitesini korumak için uygun koşullarda saklanmalıdır.

8.3 İn-proses Numune Alma ve Kontroller

8.30 Etkin maddelerin ve yarı mamullerin kalite özelliklerinde çeşitlilik yaratabilecek işlem adımlarının performansının ilerleyişini ve kontrolünü denetlemek için yazılı prosedürler oluşturulmalıdır. İn-proses kontrolleri ve onların kabul kriterleri, geliştirme aşamasında veya geçmiş verilerden hareketle kazanılan bilgilere dayanarak belirlenmelidir.

8.31 Kabul kriterleri ve testin tipi ve kapsamı; üretilen etkin maddenin veya yarı mamulün doğasına, gerçekleştirilen işlem adımına veya reaksiyona, ürün kalitesinde prosesin arz ettiği değişkenliklerin 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 proses izlemi), 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, yarı mamuller ve etkin maddeler için yazılı prosedürler düzenlenmelidir. Numuneleme planları ve prosedürleri bilimsel olarak geçerliliği kanıtlanmış numuneleme pratiklerine dayanmalıdır.

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

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

8.4 Etkin Madde veya Yarı Mamul Serilerinin Karıştırılması

8.40 Bu dokümanın amacı dâhilinde, karıştırma terimi, homojen bir yarı mamul veya etkin madde üretmek için aynı şartlar içerisindeki maddelerin bir araya getirilme işlemini ifade eder. Tek seriden alınan kısımların 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 dâhil 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 büyütmek için küçük serilerin karıştırılması,
- Tek bir seri oluşturmak için aynı etkin madde veya yarı mamulden çıkan artıkların karıştırılması (örnek: izole edilmiş materyalin nispeten küçük miktarları).

8.43 Karıştırma süreçleri uygun biçimde kontrol edilmeli ve raporlanmalıdır ve uygun durumlarda karıştırılmış serinin oluşturulmuş spesifikasyonlara uygunluğu test edilmelidir.

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

8.45 Etkin maddelerin fiziksel özelliklerinin kritik olduğu durumlarda (örnek: Katı oral dozlarda veya süspansiyon şeklinde kullanılacak etkin maddeler) 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 yarı mamulü veya etkin maddeyi içeren bir sonraki serilere aktarılabilir. Örnekler mikronizörün çeperlerine yapışmış artıkları, boşaltıldıktan sonra santrifüj kabının içinde kalan yaş kristal artık tabakasını ve işlemin bir sonraki safhasına geçilirken, sıvı veya kristallerin proses kazanından tam olarak aktarılmamasını kapsar. Bu türden taşınan materyaller, kararlaştırılmış etkin madde safsızlık profilini olumsuz yönde etkileyecek mikrobiyal kontaminasyona veya niteliği bozacak artıkların gelmesine neden olmamalıdır.

8.51 Üretim işlemleri, etkin maddelerin veya yarı mamullerin diğer materyaller tarafından kontaminasyonunu önleyecek bir biçimde yürütülmelidir.

8.52 Etkin maddelerin saflaştırılma sonrası kullanımı için, kontaminasyonu önleyici önlemler alınmalıdır.

9. ETKİN MADDELERİN VE YARI MAMULLERİN AMBALAJLANMASI VE TANIMLAYICI ETİKETLERİ

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 Etiket ve ambalajlama materyalinin her sevkiyatında teslim alma, inceleme veya test etme ve kabul veya reddedilip edilmediğinin bilgisini içeren kayıtlar tutulmalıdır.

9.2 Ambalajlama Materyalleri

9.20 Kaplar, sevkiyat ve tavsiye edilen şartlardaki saklama süreçlerinde, yarı mamuller veya etkin maddelerde oluşabilecek bozulma veya kontaminasyonu önleyecek şekilde yeterli korumayı sağlamalıdır.

9.21 Kaplar temiz olmalı ve yarı mamulün veya etkin maddelerin doğası gereği belirtilen yerlerde amaçlanan kullanımlarına uygun olabilmeleri için sanitasyonları gereklidir. Bu kaplar etkin maddelerin veya yarı 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 Basımı ve Kontrol

9.30 Etiket saklama bölgelerine giriş yetkili personelle kısıtlı olmalıdır.

9.31 Prosedürler basılan, kullanılan ve iade edilen etiketlerin miktarınında mutabakat sağlamak ve etiketlenen kap sayısıyla 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 veya seriyle ilişkili olarak basılmış etiketlerin 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 sağlayacak 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 etkin maddelerle veya yarı mamullerle alakalı işlemler için fiziksel veya mekânsal ayrım bulunmalıdır.

9.42 Yarı mamullerin veya etkin maddelerin kapları üzerindeki etiketler adı veya tanımlayıcı kodu, seri numarasını ve eğer bu bilgi etkin maddelerin veya yarı mamulün kalitesini güvenceye alacaksa, saklama koşullarını içermelidir.

9.43 Eğer yarı mamul veya etkin madde, üreticisinin materyal yönetim sisteminin kontrolü dışına transfer edilmek isteniyorsa, o zaman, üreticinin adı ve adresi, içeriğin miktarı, özel nakliye koşulları ve diğer yasal gereklilikler de etiketin üzerinde yer almalıdır. Son kullanım tarihi olan yarı mamuller ve etkin maddeler için son kullanım tarihi etiketin ve analiz sertifikasının üzerinde yer almalıdır. Yeniden test tarihi olan yarı mamuller ve etkin maddeler 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 yarı mamuller veya etkin maddeler, serinin içindeki ambalaj ve kapların doğru etikete sahip olduğunu güvence altına alacak şekilde kontrol edilmelidir. Bu inceleme ambalajlama operasyonunun bir parçası olmalıdır. Bu incelemelerin sonuçları seri üretim veya kontrol kayıtlarına yazılmalıdır.

9.46 Üreticinin kontrolü dışında sevkedilen yarı mamul veya etkin madde kapları, mühür kırılırsa veya kaybolursa alıcının, içeriğin değiştirilmiş olabileceği konusunda uyarılacağı biçimde mühürlenmelidir.

10. SAKLAMA VE DAĞITIM

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 Etkin maddelerin ve yarı mamullerin, ancak kalite birim(ler)i tarafından onaylandıktan sonra üçüncü şahıslar için serbest bırakılmalarına izin verilmelidir. Etkin maddeler ve yarı mamuller kalite birim(ler)i tarafından izin verildiği takdirde eğer uygun kontroller ve dokumanlar da mevcutsa karantina altında bir başka birime sevk edilebilir.

10.21 Etkin maddeler ve yarı mamuller kaliteleri olumsuz yönde etkilemeyecek şekilde nakledilmelidir.

10.22 Etkin maddeler veya yarı mamuller için özel nakliye ve saklama koşulları etiketin üzerinde yer almalıdır.

10.23 Üretici, etkin maddeleri veya yarı mamulleri taşımayı üstlenen firmanın (yüklenicinin) uygun nakliye ve saklama koşullarını bildiğini ve onları takip ettiğini güvence altına almalıdır.

10.24 Bir etkin maddenin veya yarı mamulün her bir dağıtımının anında geri çekilmesine izin veren bir sistemin kurulması gereklidir.

11. LABORATUVAR KONTROLLERİ

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; hammaddelerin, yarı mamullerin, etkin maddelerin 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 dâhil olmak üzere uygun organizasyonel birim tarafından tanzim edilmeli ve kalite birim(ler)i tarafından gözden geçirilmeli ve onaylanmalıdır.

11.13 Etkin maddeler için üretim süreciyle tutarlı ve kabul edilen standartlara uygun spesifikasyonlar oluşturulmalıdır. Spesifikasyonlar safsızlık kontrollerini kapsamalıdır (Örnek: organik safsızlık, inorganik safsızlık, ve artık solventler). Eğer etkin maddelerin mikrobiyolojik safsızlıkla ilgili bir şartı bulunuyorsa toplam mikrobiyal sayımı ve zararlı organizmalara uygun aksiyon limitleri oluşturulmalı ve karşılanmalıdır. Eğer etkin maddelerin endotoksinlerle ilgili bir şartı bulunuyorsa uygun aksiyon 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 Etkin maddelerin 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/standardize edilmelidir.

11.2 Etkin Maddelerin ve Yarı Mamullerin Test Edilmesi

11.20 Etkin maddelerin veya yarı 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 safsızlık profili normal olarak her bir etkin madde 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 normalde üretim sürecine ve etkin maddelerin kökenine bağlıdır. Safsızlık profili normalde bitki veya hayvan dokusu kaynaklı etkin maddeler için gerekli değildir. Biyoteknolojik değerlendirmeler ICH Kılavuzu Q6B'de ele alınmıştır.

11.22 Safsızlık profili uygun aralıklarla ruhsat başvurusundaki safsızlık profiliyle ya da hammaddelerdeki, ekipman işletim parametrelerindeki veya üretim sürecindeki modifikasyonlardan doğan etkin madde değişimlerini tespit etmek için geçmiş verilerle karşılaştırılmalıdır.

11.23 Uygun mikrobiyolojik testler, mikrobiyal kalitenin belirlenmiş olduğu her bir etkin maddesi ve yarı 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 etkin maddesi veya yarı mamul için düzenlenmelidir.

11.41 Etkin maddenin veya yarı mamulün adı, uygun olduğu takdirde düzeyi, seri numarası ve serbest bırakma tarihini de kapsayacak şekilde bilgiler analiz sertifikasında yer almalıdır. Son kullanım tarihi olan bir yarı mamul veya etkin madde için, son kullanım tarihi etiket ve analiz sertifikası üzerinde bulunmalıdır. Yeniden test tarihi olan yarı mamuller ve etkin maddeler söz konusuysa yeniden test tarihi etiket ve/veya analiz sertifikasının üzerinde belirtilmelidir.

11.42 Sertifika, kabul limitleri ve rakamsal sonuçları (eğer test sonuçları rakamsal ise) dâhil olmak üzere, farmakope veya müşteri gereksinimi uyarınca yapılan 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/işleyenin 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 bulundurmalıdır.

11.5 Etkin Maddelerin Stabilitesinin İzlenmesi

11.50 Etkin maddelerin stabilitesini izlemek için dokümanlaştırılmış, süren bir test programı

oluşturulmalıdır. Ve sonuçlar uygun saklama koşullarını ve yeniden test veya son kullanım tarihlerini teyit için kullanmalıdır.

11.51 Stabilite testinde kullanılan test prosedürleri valide edilmeli ve stabilite göstergeli olmalıdır.

11.52 Stabilite numuneleri piyasadaki kapları temsil eden kaplarda saklanmalıdır. Örneğin, eğer etkin madde fiber variller içindeki torbalar şeklinde pazarlanmışsa, stabilite örnekleri de aynı materyalden yapılma torbalar içinde ve pazardaki varillere benzer veya birebir yapıdaki, daha küçük çaplı varillerde saklanabilir.

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

11.54 Üretilen etkin maddelerin yılda en az bir serisi (o yıl hiç etkin madde üretimi olmaması hariç) stabilite kontrol programına dâhil edilmeli ve yılda en az bir kere stabiliteyi doğrulamak için test edilmelidir.

11.55 Kısa raf ömrü olan etkin maddeler için testler daha sık yapılmalıdır. Örneğin, biyoteknolojik/biyolojik ve raf ömrü bir yıl veya daha az olan etkin maddeler için stabilite numuneleri alınmalı ve ilk üç ay boyunca ayda bir kez, sonra da üç aylık periyotlarda test edilmelidir. Var olan veriler etkin maddelerin 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 yarı 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 etkin maddenin son kullanma veya yeniden test zamanı, stabilite çalışmalarından elde edilen verilerin değerlendirilmesine dayalı olmalıdır. Genellikle uygulama, son kullanım tarihi değil, yeniden test tarihi üzerindendir.

11.62 Başlangıçta etkin madde son kullanım veya retest tarihleri pilot ölçekteki serilere dayandırılabilir, eğer:

(1) Pilot seriler, bir ticari üretim boyutuna uygulanacak nihai prosesi simüle eden bir prosedürü ve üretim metodunu kullanıyorsa;

(2) Etkin maddenin kalitesi, ticari boyutta yapılacak materyali temsil ediyorsa.

11.63 Yeniden test etmek amacıyla temsil edici bir numune alınmalıdır.

11.7 Yedek/Saklama Numuneleri

11.70 Yedek numunelerin ambalajlaması ve saklanması, etkin madde serilerinin kalitesinin gelecekteki potansiyel değerlendirmelerinde kullanmak içindir ve gelecekteki stabilite testi amacıyla kullanılmaz.

11.71 Etkin maddenin her bir serisinden, üreticinin verdiği seri son kullanım tarihinden bir yıl sonrasına kadar veya serinin dağıtımından sonra üç yıl -bunlardan hangisi daha uzunsa- uygun şekilde tanımlanmış yedek numuneler saklanmalıdır. Yeniden test tarihli etkin maddelerde, seri üreticisi tarafından tamamen dağıtıldıktan üç yıl sonrasına kadar benzer saklama numuneleri tutulmalıdır.

11.72 Yedek numuneler etkin maddelerin 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. VALİDASYON

12.1 Validasyon Politikası

12.10 Firmanın genel politikası, 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/özellikler, normalde geliştirme aşamasında veya geçmiş verilerden hareketle belirlenmeli ve tekrarlanabilir bir operasyon için gerekli aralıklar tanımlanmalıdır. Bunlar şunları kapsamalıdır:

- Kritik ürün özellikleri bağlamında etkin maddelerin tanımlanması,
- Etkin maddelerin 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, etkin maddelerin saflığı ve kalitesi için kritik olduğu düşünülen işlemleri kapsamalıdır.

12.2 Validasyon Dokümantasyonu

12.20 Belirli bir işlemin nasıl valide edileceğini belirleyen yazılı bir validasyon 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 Çıktıları özetleyen, gözlenen sapmaların yorumlandığı ve uygunsuzluklar için düzeltici önerileri de kapsayacak şekilde varılan uygun sonuçları resmeden validasyon protokolünü çapraz referanslayan bir validasyon raporu hazırlanmalıdır.

12.23 Validasyon protokolünün herhangi bir çeşitlemesi uygun gerekçelerle rapor edilmelidir.

12.3 Kalifikasyon

12.30 Proses validasyon 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 metotlarını baz alacak şekilde etkin ve tekrarlanabilir bir biçimde çalışabildiğinin yazılı onayı.

12.4 Proses Validasyonu Yaklaşımları

12.40 Proses validasyonu (PV) önceden belirlenmiş şartlara ve kalite özelliklerine uygun bir yarı mamul veya etkin maddeyi etkili ve tekrarlanabilir bir biçimde üretmek için, prosesin oluşturulmuş parametreler dâhilinde işlediğinin yazılı kanıtıdır.

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

12.42 İleriye dönük validasyon 12.12 nolu maddede belirtildiği gibi normal olarak tüm etkin madde işlemleri için uygulanabilir. Etkin madde prosesi üzerinde yapılan ileriye dönük validasyon, o etkin maddeden üretilen son ilaç ürününün ticari dağıtımından önce bitirilmelidir.

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

12.44 Hammaddeler, ekipmanlar, sistemler, tesisler veya üretim işlemindeki değişiklikler nedeniyle etkin maddelerin 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 ve

(4) Safsızlık profilleri eldeki mevcut etkin madde için oluşturulduğunda.

12.45 Geriye dönük validasyon için seçilen seriler, şartlara uymayan herhangi bir seri dâhil 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 etkin madde işlemleri veya daha uzun tamamlanma süresi olan etkin maddeler). 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 izlenmelidir. 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 etkin madde safsızlık 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 karşılaştırılabilmeli 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 normalde valide edilmelidir. Genellikle temizlik validasyonu kontaminasyonun veya taşınan materyallerin etkin madde kalitesi için en büyük riski oluşturduğu durumlar ve işlem süreçlerine yönlendirilmelidir. Örneğin, artıkların sonraki 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 etkin maddeler veya yarı mamuller aynı ekipmanla üretiliyorsa ve ekipman aynı işlemle temizleniyorsa, temizlik onayı için temsili bir etkin madde veya yarı mamul seçilebilir. Bu seçim temizliğin zorluğu ve çözünebilirliğine ve etki, toksisite ve stabiliteye dayalı kalıntı 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 swab, durulama ve alternatif metotları (örnek: doğrudan alım) kapsamalıdır. Numune alma metotları, temizlikten sonra ekipmanın yüzeyinde kalan artıkların seviyesini kantitatif olarak ölçebilir 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 swab yöntemiyle numune alımı pratik olmayabilir.

12.74 Kalıntıları ve kontaminantları tespit etme hassasiyetine sahip valide analitik metotlar kullanılmalıdır. Her bir analitik metodun tespit limiti, kalıntının veya kontaminantın belirlenmiş kabul edilebilir seviyesini tespit etmede yeterince hassas olmalıdır. Metodun ulaşılabilir geri kazanım seviyesi oluşturulmalıdır. Kalıntı limitleri pratik, elde edilebilir, onaylanabilir olmalı ve en zararlı kalıntıyı baz almalıdır. Limitler, farmakolojik, toksikolojik veya fizyolojik aktiviteleri en az bilinen etkin maddeyi veya onun en zararlı bileşenini baz almalıdır.

12.75 Ekipman temizliği/sanitasyonu çalışmaları, etkin maddeki endotoksin ve toplam mikrobiyolojik sayının azaltılma gereğinin olduğu veya bu tür kontaminasyonların söz konusu olduğu diğer proseslerdeki mikrobiyolojik ve endotoksin kontaminasyonunu (örnek: Steril ürünlerin üretiminde steril olmayan etkin madde kullanımı) hedef almalıdır.

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 kontrolle izlenebilir. Görsel kontrol, numune alımı ve/veya analiz esnasında tespit edilmeden kalacak olan küçük bölgelerde yoğunlaşan 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 fiili kullanım koşulları altında onaylanmalı ve rapor edilmelidir.

12.81 Metodlar, ICH kılavuzlarında analitik metot validasyonun nasıl yapılacağıyla ilgili değerlendirmeleri içerecek şekilde valide edilmelidir. Yapılan analitik validasyonun derecesi etkin madde üretim sürecinin analiz ve aşamasının amacını yansıtmalıdır.

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

12.83 Kayıtlar, valide edilmiş bir analitik metottaki herhangi bir modifikasyonu kapsayacak bütünlükte tutulmalıdır. Bu kayıtlar, modifikasyonun gerekçesini ve değişikliğin, mevcut metot kadar doğru ve güvenilir sonuçlar ürettiğini doğrulayan verileri içermelidir.

13. DEĞİŞİKLİK KONTROLÜ

13.10 Yarı mamullerin ve etkin maddelerin üretimini ve kontrolünü etkileyecek tüm değişikliklerin değerlendirilmesi için resmi bir değişiklik kontrol sistemi oluşturulmalıdır.

13.11 Yazılı prosedürler, hammaddelerdeki, spesifikasyonlardaki, analitik metotlardaki, tesislerdeki, destek sistemlerindeki, ekipmanlardaki (bilgisayar donanımları dâhil), proses basamaklarındaki, etiketleme ve ambalaj materyallerindeki ve bilgisayar yazılımlarındaki değişiklerinlerin tanımlanmasını, dokümantasyonunu, uygun biçimde gözden geçirilmesini ve onaylanmasını temin etmelidir.

13.12 GMP ile ilgili değişiklik tekliflerinin uygun organizasyon birimleri tarafından taslağı yapılmalı, gözden geçirilmeli ve onaylanmalıdır ve kalite birim(ler)i tarafından gözden geçirilşmeli ve onaylanmalıdır.

13.13 Öngörülen değişikliğin etkin madde veya yarı mamulün kalitesi üzerindeki potansiyel etkisi değerlendirilmelidir. Valide edilmiş bir prosesteki değişikliklerin gerekçelendirilmesi için ihtiyaç duyulan test, validasyon ve dokümantasyon seviyesini belirlemede bir sınıflandırma prosedürü yardımcı olabilir. Değişiklikler; değişikliğin doğasına, etki alanına ve değişikliğin işlem üzerindeki etkilerine göre sınıflandırılabilir (örnek: minor veya majör). Valide edilmiş işlemdeki değişikliği doğrulamak için hangi ek test ve validasyon çalışmalarının uygun olduğunun kararını bilimsel gerekçeler belirlenmelidir.

13.14 Onaylanmış değişiklikler hayata geçirilirken, değişiklik tarafından etkilenen tüm dokümanların revize edildiğini güvence altına almak 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. Gerektiğinde, değiştirilmiş proses tarafından üretilen etkin madde veya yarı mamul numuneleri hızlandırılmış bir stabilite programına dâhil edilebilir ve/veya stabilite izleme programına eklenebilir.

13.17 Mevcut doz şeklinin üreticileri, etkin madde kalitesini etkileyebilecek belirlenmiş üretim ve proses kontrol prosedürlerindeki değişiklikler konusunda bilgilendirilmelidir.

14. MATERYALLERİN REDDEDİLMESİ VE YENİDEN KULLANIMI

14.1 Reddetme

14.10 Belirlenmiş spesifikasyonları karşılayamayan yarı mamuller ve etkin maddeler, tanımlanmalı ve karantina altına alınmalıdır. Yarı mamuller ve etkin maddeler aşağıda belirtildiği şekilde yeniden işlenebilir ve yeniden çalışılabilir. Reddedilen materyallerin son şekli kayıtlara geçirilmelidir.

14.2 Yeniden İşleme

14.20 Bir yarı mamulü veya etkin maddeyi, standartlara veya spesifikasyonlara uymayanlar da dâhil olmak üzere, tekrar prosese dâhil etmek ve bir kristalizasyon adımını veya oluşturulmuş üretim prosesinin parçası olan diğer uygun kimyasal veya fiziksel işlem basamaklarını (örn. distilasyon, filtrasyon, kromatografi, öğütme) tekrarlayarak yeniden işlemek, genellikle kabul edilebilir görülür.

Ancak böyle bir yeniden işleme, serilerin çoğunluğu için kullanılıyorsa, bu yeniden işlemeye standart üretim işleminin bir parçası olarak yer verilmelidir.

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 dâhil etmek ve bir kimyasal reaksiyonu tekrarlamak, oluşturulmuş prosesin bir parçası olmadığı müddetçe, yeniden işleme olarak düşünülür. Bu tür bir yeniden işleme, etkin maddeler veya yarı mamul kalitesinin yan ürünler ve aşırı reaksiyona girmiş materyallerin potansiyel oluşumu nedeniyle olumsuz yönde etkilenmediğinden emin olunacak şekilde dikkatli bir değerlendirmeyi takip 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 prosesle üretilen ürüne eşit kalitede olduğunu gösteren uygun değerlendirmeye, testlere, teminat verilmişse 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 gerçekleştirilmesi gerektiğine ve beklenen sonuçları belirlemesine izin verir. Eğer yeniden çalışılacak sadece bir seri varsa o zaman bir rapor yazılabilir ve seri kabul edilebilir bulunduktan sonra serbest bırakılır.

14.32 Prosedürler oluşturulmuş proses 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, yarı mamullerin veya etkin maddelerin yeniden kazanımı (örnek: ana sıvıdan veya filtratlardan), yeniden kazanım için onaylı prosedürlerin mevcut olması ve yeniden kazanılan materyallerin amaçlanan kullanımları için gerekli spesifikasyonlara 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 izlenmesi şartıyla, solventler aynı işlemle veya farklı işlemlerle yeniden kazanılabilir veya kullanılabilir.

14.42 Taze ve yeniden kazanılan solventler ve reaktifler, kullanılabilecekleri tüm üretim proseslerine uygunlukları gerekli testlerle gösterildiyse, birleştirilebilir.

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

14.5 İadeler

14.50 İade edilen yarı mamuller veya etkin maddeler aynı şekilde tanımlanmalı ve karantinaya alınmalıdır.

14.51 Eğer iadeleri sırasında veya öncesinde iade edilen yarı mamul veya etkin madde veya kaplarının saklanma veya nakledilme koşulları, onların kaliteleri hakkında şüpheye düşürecek durumdaysa, iade edilen yarı mamul veya etkin maddeler durumlarına uyan şekilde yeniden işlenmeli, yeniden çalışılmalı veya imha edilmelidir.

14.52 İade edilen yarı mamullerin veya etkin maddelerin kayıtları tutulmalıdır. Her iade için belgeler şunları içermelidir:

- Alıcının adı ve adresi
- Yarı mamul ve etkin madde seri numarası ve iade edilen miktar
- İade nedeni
- İade edilen yarı mamul veya etkin maddenin kullanımı veya atılması

15. ŞİKÂYETLER VE GERİ ÇEKME

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

15.11 Şikâyet kayıtları şunları kapsamalıdır:

- Şikâyet edenin adı ve adresi;
- Şikâyeti ileten kişinin adı (ve uygun durumlarda unvanı) ve telefon numarası;
- Şikâyetin doğası (Etkin maddelerin seri numarası ve adı dâhil);
- Şikâyetin alındığı tarih;
- İlk etapta alınan aksiyon (tarih ve aksiyonu alan kişinin kimliği dâhil);
- Devamında alınan aksiyonlar;
- Şikâyet eden kişiye verilen yanıt (Yanıtın verildiği tarih dâhil) ve
- Etkin madde veya yarı mamul serisi veya lotu hakkındaki nihai karar.

15.12 Şikâyet kayıtları; trendleri, ürün-ilişkili sıklıkları ve - ilave ve uygun olduğunda acil düzeltici aksiyon alınması yönünden- şiddeti değerlendirmek için saklanmalıdır.

15.13 Bir yarı mamulün veya etkin maddenin hangi durumlarda geri çekilmesi 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 ÜRETİCİLER (LABORATUVARLAR DÂHİL)

16.10 Tüm fason üreticiler (laboratuvarlar dâhil) bu kılavuzda belirlenen İİU'ya uyum sağlamalıdır. Çapraz kontaminasyonun engellenmesine ve izlenebilirliliği sürdürülmesine özel dikkat sarf edilmelidir.

16.11 Fason üreticiler (laboratuvarlar dâhil) kontratlı tesislerde yapılacak özel operasyonların İİU'ya uygunluğunu güvence altına almak adına, kontratı yapan tarafından değerlendirilmelidir.

16.12 Kontratı yapan ve kontratı kabul eden taraflar arasında, kalite önlemlerini de kapsayacak şekilde, her bir tarafın İİU sorumluluklarını detaylı olarak tanımlayan yazılı ve onaylı bir kontrat veya resmi bir anlaşma bulunmalıdır.

16.13 Sözleşme, kontratı yapana, kontratı kabul edenin tesislerini İİU'ya uygunluk açısından denetleyebilme yetkisi vermelidir.

16.14 Alt sözleşmelere izin verildiği takdirde; kontratı kabul eden, kontratı yapanın öncelikli değerlendirmesi ve onayı 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 Kontratı yapanın bilgisi ve onayı olmadan, proseste, ekipmanda, test metotlarında, spesifikasyonlarda veya başka bir kontrata dayalı gereklilikte değişiklik yapılmamalıdır.

17. ACENTELER, KOMİSYONCULAR, TÜCCARLAR, DİSTRİBÜTÖRLER, YENİDEN AMBALAJLAYANLAR VE YENİDEN ETİKETLEYENLER

17.1 Uygulanabilirlik

17.10 Bu bölüm, bir yarı mamulü veya etkin maddeyi 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 yeniden etiketleyenler bu talimatnamedeki İİU'ya uymalıdırlar.

17.2 Dağıtılan Etkin Maddelerin ve Yarı Mamullerin İzlenebilirliliği

17.20 Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler dağıtımını yaptıkları tüm etkin maddelerin ve yarı mamullerin izlenebilirliğini sağlamalıdırlar. Tutulması gereken ve mevcut olan dokümanlar şunları kapsamalıdır:

- Orijinal üreticinin tanımı
- Orijinal üreticinin adresi
- Satın alma siparişleri
- Yük senedi (Nakliye dokümanı)
- Alındı belgeleri
- Etkin maddenin veya yarı mamulün adı veya tanımlaması
- Üreticinin seri numarası
- Nakliye ve dağıtım kayıtları
- Tamamen orijinal analiz sertifikası, (orijinal üreticininki dâhil 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 Etkin Maddeler ve Yarı Mamullerin Yeniden Ambalajlanması, Yeniden Etiketlenmesi ve Bulundurulması

17.40 Etkin maddeler ve yarı mamullerin yeniden paketlenmesi, yeniden etiketlenmesi ve bulundurulması, karışıklıkları ve etkin madde veya yarı mamulün kimlik veya saflığını yitirmesini önlenmek için bu kılavuzda ortaya konan uygun İİU kontrolleri altında yapılmalıdır.

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

17.5 Stabilite

17.50 Etkin madde veya yarı mamul onu üreten üreticinin kullandığından farklı bir kapla yeniden ambalajlanıyorsa, o zaman verilen son kullanım veya yeniden test tarihlerini doğrulayacak stabilite çalışmaları yapılmalıdır.

17.6 Bilgi Transferi

17.60 Acenteler, komisyoncular, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve yeniden etiketleyenler bir etkin madde veya yarı mamul üreticisinden elde ettikleri tüm kalite ve yasal bilgilerini müşteriye ve müşteriden aldıkları bilgileri etkin madde veya yarı mamul üreticisine aktarmalıdır.

17.61 Etkin maddeyi veya yarı mamulü müşteriye tedarik eden acente, komisyoncu, distribütör, yeniden ambalajlayan ve yeniden etiketleyen etkin maddenin veya yarı mamulün üreticisinin adını ve verdiği seri numaralarını temin etmelidir.

17.62 Acente aynı zamanda, istendiğinde yasal otoritelere etkin maddenin veya yarı mamulün üreticisinin kimliğini vermelidir. Orijinal etkin madde veya yarı mamul üreticisi, 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 ile ilgili spesifik yönlendirmeler karşılanmalıdır.

17.7 Şikâyetlerin ve Geri Çekmelerin İdaresi

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

17.71 Eğer durum gereği acentelerin, komisyoncuların, tüccarların, distribütörlerin, yeniden ambalajlayanların ve yeniden etiketleyenlerin, daha ileri bir aksiyonda bulunma kararı almak için orijinal etkin maddenin veya yarı mamulün üreticisiyle söz konusu bir şikâyeti değerlendirmeleri gerekiyorsa, ya bu etkin maddeyi veya yarı mamulü edinmiş olan diğer müşterilerle ya da Kurumla veya ikisiyle de birden temasa geçmelidirler. Şikâyet nedeni araştırılmalı ve uygun tarafça rapor edilmelidir.

17.72 Eğer şikâyet orijinal etkin madde veya yarı mamul üreticisi ile alakalıysa; acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve yeniden etiketleyenler tarafından tutulan raporlar orijinal etkin madde veya yarı mamul üreticisinden gelen yanıtları da barındırmalıdır (temin edilen bilgi ve tarih dâhil).

17.8 İadelerin İdaresi

17.80 İadeler bölüm 14.52 gereğince idare edilmelidir. Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve yeniden etiketleyenler iade edilen etkin maddelerin veya yarı mamullerin belgelerini muhafaza etmelidir.

18. HÜCRE KÜLTÜRÜ/ FERMANTASYONLA ÜRETİLEN ETKİN MADDELER İÇİN ÖZEL TALİMATLAR

18.1 Genel

18.10 18. bölüm önceki bölümlerde yeterince ele alınmayan, doğal veya recombinant organizmaların kullanıldığı fermantasyon veya hücre kültürü ile üretilen etkin maddeler veya yarı 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 proses" terimi (biyotek) etkin madde üretmek için rekombinant DNA, hibridoma veya başka bir teknoloji ile üretilen ve değiştirilen organizmaların veya hücrelerin kullanımına göndermede bulunur. Biyoteknolojik proseslerle üretilen etkin maddeler, hakkında spesifik talimatların bu bölümde verildiği, protein ve polipeptid gibi normalde yüksek moleküler ağırlığı olan maddelerden oluşur. Antibiyotikler, aminoasitler, vitaminler ve karbonhidratlar gibi düşük moleküler ağırlığa sahip belirli etkin maddeler ayrıca rekombinant DNA teknolojisiyle üretilebilir. Bu tip etkin maddeler için kontrol seviyesi, klasik fermantasyonda kullanılanlara benzerdir.

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

18.13 Hücre kültüründen veya fermantasyondan elde edilen etkin maddelerin veya yarı 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 hatırda tutulmalıdır. Kullanılan hammaddeler (besiyeri, tampon bileşenler) mikrobiyolojik kontaminasyonun büyümesi için potansiyel teşkil edebilir. Kaynağa, hazırlama metoduna ve etkin maddenin veya yarı mamulün amaçlanan kullanımına bağlı olarak prosesin uygun aşamalarında biyoyük, viral kontaminasyon, ve/veya endotoksin kontrolü ve izlemi gerekli olabilir.

18.14 Yarı mamul ve etkin madde kalitesini güvenceye almak için üretimin tüm safhalarında uygun kontroller oluşturulmalıdır. Bu kılavuz hücre kültürü/fermantasyon adımları ile başlamaktadır, bununla birlikte daha önceki adımlar (örnek: hücre bankacılığı) uygun proses kontrolleri altında yapılmalıdır. Bu kılavuz hücre kültürü/fermantasyonu, bir hücre bankası şişesinin üretimde kullanılmak amacıyla alınmasıyla başlar.

18.15 Kontaminasyon riskini azaltmak amacıyla uygun ekipmanlar ve çevresel kontroller kullanılmalıdır. Çevre kalite kabul kriterleri ve izleme sıklığı, üretim basamağına ve koşullarına bağlıdır (açık, kapalı veya muhafazalı sistemler).

18.16 Genel olarak, proses kontrolleri şunları dikkate almalıdır:

- Hücre bankasının idamesi (uygunsa),
- Kültürün doğru inokülasyonu ve büyütülmesi,
- Fermantasyon/ hücre kültürü esnasında kritik operasyonların kontrolü,
- Hücre büyümesi, canlılık (çoğu hücre kültürü işlemi için) ve uygun yerlerde üretkenlik süreçlerinin izlenmesi,
- Etkin maddeleri ve yarı mamulü kontaminasyondan (özellikle mikrobiyolojik doğaya sahip olan) ve kalite kaybından koruyan aynı zamanda, hücreleri, hücresel atıkları ve besiyeri bileşenlerini ayıklayan, hasat ve saflaştırma prosedürleri,
- Üretimin uygun yerlerinde biyoyük ve gerektiğinde endotoksin seviyelerinin izlenmesi ve
- ICH *Q5A*–"*Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*" kılavuzunda tarif edildiği şekliyle viral güvenlik konuları.

18.17 Uygun olduğunda; besiyeri bileşenlerinin, konakçı hücre proteinlerinin, işlemle alakalı diğer safsızlıkların, ürün-ilişki safsızlıkların ve kontaminantların uzaklaştırıldığı gösterilmelidir.

18.2 Hücre Bankasının Bakımı ve Kayıtların Tutulması

18.20 Hücre bankalarına giriş sadece yetkili personelle kısıtlı olmalıdır.

18.21 Hücre bankaları, canlılığı sağlayacak ve kontaminasyonu engelleyecek şekilde dizayn edilen saklama koşulları altında idame edilmelidir.

18.22 Saklama koşulları ve hücre bankasının kullanım kayıtları tutulmalıdır.

18.23 Uygun durumlarda, hücre bankaları, kullanıma uygunluklarını belirlemek için periyodik olarak izlenmelidir.

18.24 Hücre bankacılığı hakkında daha bütünsel bir tartışma 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, besiyerlerinin, tamponların ve gazların aseptik olarak ilave edilmesi gerektiğinde; uygun yerlerde kapalı veya muhafazalı sistemler kullanılmalıdır. Eğer başlangıçtaki kabın veya devamındaki transferlerin veya eklemelerin (besiyeri, tamponlar) inokülasyonu açık kaplarda yapıldıysa, kontaminasyon riskini en aza indirmek için kontroller ve prosedürler olmalıdır.

18.31 Etkin maddelerin kalitesinin mikrobiyal kontaminasyon sebebiyle etkilenebileceği durumlarda, açık kaplar 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 proses parametreleri (Örneğin: sıcaklık, pH, ajitasyon oranları, gazların eklenmesi, basınç) oluşturulmuş prosedürlere tutarlılığı sağlamak adına izlenmelidir. Hücre büyümesi, canlılık (çoğu hücre kültürü işlemi için) ve uygun olduğu yerlerde üretkenlik izlenmelidir. Kritik parametreler işlemden işleme değişecektir ve klasik fermantasyon için belirli parametrelerin (örneğin, canlılık) izlenmesine gerek yoktur.

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

18.35 Uygun durumlarda, kültür ortamı etkin maddenin kalitesini korumak adına kullanım öncesi sterilize edilmelidir.

18.36 Kontaminasyonu tespit etmek ve alınacak aksiyonun akışını belirlemek için uygun prosedürler oluşturulmalıdır. Bunlara, üründeki kontaminasyonun derecesini, ekipmanların dekontamine edilip sonraki serilerde kullanılacak koşula gelmesini sağlayan prosedürler dâhil edilmelidir. Fermantasyon süreci sırasında gözlenen yabancı organizmalar tanımlanmalı ve gerektiğinde ürün kalitesi üstündeki etkileri belirlenmelidir. Bu tür değerlendirmelerin sonucu, üretilen materyalin yapısı kapsamında göz önünde bulundurulmalıdır.

18.37 Kontaminasyon vakalarının kayıtları tutulmalıdır.

18.38 Ortak (çoklu-ürün) ekipmanlar, çapraz kontaminasyon riskini en aza indirmek için, uygun şekilde, ürün kampanyaları arasındaki temizlik sonrasında ek testlere ihtiyaç duyabilirler.

18.4 Hasat, İzolasyon ve Saflaştırma

18.40 Hasat adımları, ister hücre veya hücresel bileşenleri uzaklaştırmak için olsun ister durdurma sonrası hücresel bileşenleri toplamak için olsun, kontaminasyonun en aza indirilmesi için tasarlanmış ekipmanlar ve alanlar dâhilinde yapılmalıdır.

18.41 Üretim yapan organizmayı, hücresel kalıntıları ve besiyeri bileşenlerini uzaklaştıran veya

etkisiz hale getiren hasat ve saflaştırma prosedürleri (degradasyonu, kontaminasyonu ve kalitenin azalmasını en aza indirerek), yarı mamul veya etkin maddelerin istikrarlı kalitede hasat edildiğini garantileyecek yeterlilikte olmalıdır.

18.42 Tüm ekipmanlar kullanıldıktan sonra uygun şekilde temizlenmeli ve eğer uygunsa sanitize edilmelidir. Eğer etkin madde veya yarı mamul kalitesi tehlikeye düşmeyecekse, temizlemeden art arda çoklu seri üretimi yapılabilir.

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

18.44 Eğer ekipmanlar çoklu üretimde kullanılacaksa, tahsis edilmiş kromatografi reçinelerinin veya ek testlerin kullanımı gibi ek kontroller uygun olabilir.

18.5 Virüslerin Uzaklaştırılması/ İnaktivasyon 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 uzaklaştırılması ve etkisiz hale getirilmesi adımları bazı işlemler için kritik öneme sahip proses adımlarıdır ve kendi valide parametreleri dâhilinde değerlendirilmelidir.

18.52 Virüslerin uzaklaştırılması/etkisiz hale getirilmesi adımlarından önce ve sonra, viral kontaminasyon potansiyelini engellemek için uygun önlemler alınmalıdır. Dolayısıyla açık işlemler diğer işlem aktivitelerinden ayrı ve bağımsız 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. KLİNİK DENEYLERDE KULLANILAN ETKİN MADDELER

19.1 Genel

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

19.11 Klinik deneylerde kullanılacak olan etkin maddelerin üretiminde kullanılan controller, etkin maddelerin kullanıldığı ilacın gelişim safhalarına uygun olmalıdır. Pre-klinik safhalardan klinik safhalara doğru ilacın proses bilgisi arttığından ve klinik test süreci ilerlerdiğinden, proses ve test prosedürleri değişikliklere yer verecek esneklikte olmalıdır. İlaç geliştirme aşaması, klinik deneylerde kullanılması hedeflenen ilaç ürününde kullanılacak olan etkin maddelerin üretildiği safhaya geldiğinde, üreticilerin etkin maddenin 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 etkin maddelerin üretiminde uygun İİU kavramları uygulanması sağlanmalıdır.

19.21 Klinik deneylerde kullanılacak her etkin madde serisinin onayı veya reddedilmesi için üretimden bağımsız bir kalite birim(ler)i oluşturulmalıdır.

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

19.23 Kalite tedbirleri; ambalajlama materyallerinin, hammaddelerin, yarı mamullerin ve etkin maddelerin test edilmesinde kullanılan bir sistemi içermelidir.

19.24 İşlem ve kalite problemleri değerlendirilmelidir.

19.25 Klinik denemelerde kullanılacak olan etkin maddelerin etiketlenmesi uygun şekilde kontrol edilmeli ve materyalin araştırma amaçlı kullanıldığını belirtmelidir.

19.3 Ekipman ve Tesisler

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

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

19.4 Hammaddelerin Kontrolü

19.40 Klinik deneylerde kullanılacak olan etkin maddelerin üretiminde kullanılan hammaddeler test edilerek değerlendirilmeli veya tedarikçinin analiziyle alınıp tanımlama testine tâbi tutulmalıdır. Eğer bir materyal zararlı olarak tanımlanmışsa, tedarikçinin analizi yeterlidir.

19.41 Bazı durumlarda, hammaddelerin kullanım öncesi uygunluğu, yalnız analitik testler yerine, küçük ölçekli reaksiyonların (Örnek: kullanım testinin) kabulüne dayanarak belirlenebilir.

19.5 Üretim

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

19.51 Beklenen verimler, ticari proseslerde beklenen verimlere oranla çok daha çeşitli ve daha az tanımlanmış olabilir. Verim varyasyonlarının araştırılması beklenmemektedir.

19.6 Validasyon

19.60 Klinik denemelerde kullanılan etkin madde üretiminin proses validasyonu normalde, tek bir etkin madde üretildiğinde veya etkin maddelerin geliştirilmesi sırasında proses değişikliğinin serinin kopyalanmasını zor veya hatalı hale getirdiği durumlarda, uygun değildir. Kontrol, kalibrasyon ve uygulanabilen yerlerde, ekipman kalifikasyonu, kombinasyonu bu gelişim safhasındaki etkin madde 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 Gelişim sırasında, bilgi arttıkça ve üretim ölçeği büyüdükçe, değişiklikler beklenir. Üretimde, spesifikasyonda veya test prosedürlerinde yapılan her türlü değişiklik uygun biçimde kaydedilmelidir.

19.8 Laboratuvar Kontrolleri

19.80 Klinik denemelerde kullanılacak etkin madde 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 kesilmesinden sonra uygun bir süre boyunca uygun miktarda her bir saklama numunesinin tutulmasını sağlamalıdır.

19.82 Klinik denemelerde kullanılan etkin maddeler için bölüm 11.6'da açıklanan son kullanım ve yeniden test tarihleri uygulanır. Yeni etkin maddeler için bölüm 11.6 klinik denemelerin erken safhalarında kullanılmaz.

19.9 Dokümantasyon

19.90 Klinik denemelerde kullanılacak etkin madde geliştirilmesi ve üretimi sırasında elde edilen verilerin raporlanmasını ve tutulmasını sağlayan bir sistem mevcut olmalıdır.

19.91 Klinik denemelerde kullanılacak etkin madde 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 uygulamanın onaylanmasından, bitirilmesinden ve kesilmesinden sonra uygun bir süre boyunca tutulmasını sağlamalıdır.

20. TERİMLER

Ambalajlama Materyali

Saklama ve nakliye sırasında yarı mamulü veya etkin maddeyi koruma amaçlı her türlü materyaldir.

Ana Likit

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

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.

Biyoyük

Hammaddelerde, etkin maddelerde, başlangıç maddelerinde, yarı mamullerde veya etkin maddelerde bulunan mikroorganizmaların seviyesi veya tipi (örnek: kabul edilemez veya değil). Biyoyük, sınırları aşmadığı ve belirli kabul edilemez organizmalar tespit edilmediği müddetçe kontaminasyon olarak kabul edilemez.

Çapraz-Kontaminasyon

Bir materyalin veya ürünün bir başka materyal veya ürünle kontaminasyonudur.

Etkin Madde (veya İlaç Aktif Maddesi)

Bir ilaç (tıbbi) 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.

Etkin Madde Başlangıç Materyalleri

Etkin maddelerin üretiminde kullanılan ve etkin maddelerin yapısında belirgin bir yapısal parça oluşturan bir hammadde, yarı mamul veya bir etkin madde. Bir etkin madde başlangıç materyali ticari bir mal, kontratla veya ticari bir anlaşmayla bir veya birden fazla tedarikçiden satıl alınan bir materyal veya firma içinde üretilmiş bir materyal olabilir. Etkin madde başlangıç materyalleri normalde tanımlı kimyasal özelliklere ve yapıya sahiptir.

Fason Üretici

Orijinal üretici adına üretim işleminin bir kısmını üstlenen üreticidir.

Hammadde

Etkin madde veya yarı mamul üretiminde kullanılacak başlangıç materyallerini, reaktifleri ve solventleri belirten genel bir ifadedir.

İlaç (Tıbbi Ürün)

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

İlaç Aktif Maddesi

Etkin Madde'ye bakınız.

İmalat

Etkin madde ve onunla alakalı kontrollerin bütün materyal alımı, üretme, ambalajlama, yeniden ambalajlama, etiketleme, yeniden etiketleme, kalite kontrolü, serbest bırakılması, saklanması ve dağıtımı işlemleridir.

İmza (İmzalanmış)

İmzalanmış için verilen tanıma bakın.

İmzalanmış (İmza)

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

İn-proses Kontrolü (veya Proses Kontrolü)

Yarı mamul veya etkin maddenin şartlara uygunluğunu garantilemek amacıyla işlemin denetimini ve/veya düzenlenmesini sağlamak adına işlem sırasında yapılan kontrollere denir.

İşlem Kontrolü

İn-proseskontrolünebakınız.

İşlem Yardımcıları

Kimyasal veya biyolojik reaksiyona kendileri dâhil olmayan ve etkin madde ve yarı mamul üretiminde yardımcı olarak kullanılan solvent harici materyallerdir (örnek: filtre yardımcısı, aktive edilmiş karbon, vs.).

Kabul Kriterleri

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

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.

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 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.

Kalite Güvence (KG)

Tüm etkin maddelerin 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.

Karantina

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

Kontaminasyon

Üretim, numuneleme, ambalajlama veya yeniden ambalajlama, saklama veya nakliye sırasında etkin maddenin, yarı mamulün, hammaddenin içine veya üzerine istenmeyen kimyasal veya mikrobiyolojik doğaya sahip veya yabancı madde safsızlıklarının bulaşmasıdır.

Kritik

Etkin maddelerin 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.

Lot Numarası

Seri numarasına bakınız.

Lot

Seri'ye bakınız.

Materyal

Hammaddeleri (başlangıç maddeleri, reaktifler, solventler) işlem yardımcılarını, yarı mamulleri, etkin maddeleri ve ambalajlama ile etiketleme materyallerini ifade eden genel bir terim.

Prosedür

Yarı mamul veya etkin maddenin üretimiyle alakalı doğrudan veya dolaylı olarak uygulanacak tedbirler, alınacak önlemler ve yapılacak işlemlerin yazılı tanımıdır.

Referans Standardı, Birincil

Geniş çaplı analitik testler sonucunda yüksek saflığa sahip, özgün bir materyal olduğu anlaşılmış bir malzemedir. Bu standart (1) Resmi olarak tanınan bir kaynaktan alınmış 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.

Safsızlık Profili

Etkin madde içerisinde mevcut olan tanımlanmış ve tanımlanmamış safsızlıkların tanımı.

Safsızlık

Yarı mamul veya etkin madde içerisinde istenmeyen herhangi bir bileşenin bulunması.

Sapma

Onaylı bir talimattan veya oluşturulmuş standarttan uzaklaşmaktır.

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.

Solvent

Bir yarı mamulün veya etkin maddenin üretiminde solüsyonların veya süspansiyonların hazırlanmasında bir araç olarak kullanılan organik veya inorganik sıvıdır.

Son Kullanım Tarihi

Eğer uygun koşullar altında saklanırsa oluşturulmuş raf ömrü şartları dâhilinde kalması beklenen ve süre dolduktan sonra kullanılmaması gereken etkin maddenin etiket/konteyner üzerinde belirtilmiş olan tarihi.

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.

Üretim

Etkin madde materyallerinin alımından işleme ve ambalajlamaya kadar etkin maddelerin hazırlanması sırasında yapılan her türlü işlemdir.

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, pilot boyutu 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.

Yarı Mamul

Bir etkin maddeye dönüşmeden önce daha ileri bir saflaşma veya moleküler değişimden geçen, bir etkin maddenin işleme aşamaları sırasında oluşan materyaldir. Yarı mamuller izole edilebilir veya edilmeyebilir. (Not: Bu talimatname, firmanın etkin madde üretiminin başladığını belirttiği noktadan itibaren üretilen yarı mamullere atıfta bulunmaktadır).

Yeniden Çalışma

Standart veya spesifikasyona uymayan bir etkin maddenin veya yarı 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).

Yeniden İşleme

Standartlara veya spesifikasyonlara uymayanlar dahil olmak üzere bir etkin madde veya yarı 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, filtreleme, 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 olduğunu garanti etmek için onun yeniden incelenmesi gereken tarihtir.

KILAVUZ EKLERİ

EK-1
STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI

PRENSİP

Steril ürünlerin imalatında, 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. Sterilite veya diğer kalite konularının güvencesi, sadece terminal proses veya bitmiş ürün testine bırakılmamalıdır.

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, çalışır 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 grubu için "çalışır durum" ve "dinlenme" durumları tanımlanmalıdır.

Steril tıbbi ürün üretimi için 4 sınıf oluşturulabilir.

Sınıf A (Grade A): Yüksek riskli operasyonlar için yerel bölge, örneğin; dolum bölgesi, tıpa hazneleri, açık ampuller ve flakonlar, aseptik bağlantı yapma. 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 (Grade B): Aseptik hazırlama ve dolum için, Sınıf A bölgesine yönelik arka plan ortamıdır.

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

TEMİZ ODA VE TEMİZ HAVA CİHAZINA YÖNELİK SINIFLANDIRMA

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.

	Tabloda gösterilen boyuta eş veya daha fazla izin verilen maksimum partikül/m^3 sayısı			
	Dinlenme		Çalışır durum	
Sınıf	**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 çökelme 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 besiyeri dolumu sırasında gösterilebilir. Tayin edilen temizlik sınıflandırmalarına uygunluğun devam ettiğini göstermek için kullanılan testler EN ISO 14644-2'de yer almaktadır.

TEMİZ ODA VE TEMİZ HAVA CİHAZLARININ İZLENMESİ

8. Normal operasyon aşamasında temiz odalar ve temiz hava cihazları rutin olarak izlenmelidir ve izleme noktaları formel 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 doğrulanan 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. Proses simülasyonu 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 azaltılabilse 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; örneğin canlı organizma içerenler ya da radyofarmasötiklerler.

12. Otomatik sistemler kullanılarak izleme amacı ile alınan numune boyutları, kullanılan sistemin numune alma hızının bir fonksiyonu olacaktır. Numune hacminin, temiz oda ve temiz hava cihazlarının formal sınıflandırmasında kullanılan hacim ile aynı olması 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 hazırlama ve dolum.
C	Filtre edilecek çözeltilerin hazırlanması.
D	Yıkandıktan sonra bileşenlerin kullanılması.

18. Aseptik işlemlerin gerçekleştirildiği durumlarda, açık hava petrileri, volumetrik hava ve yüzey numunesi alma (örneğin, swab ve petri) gibi yöntemlerin kullanılmasıyla izleme sıklıkla gerçekleştirilmelidir. İşlemde 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:

	Mikrobiyal kontaminasyon için önerilen sınırlar (a)			
Sınıf	Hava numunesi cfu/m^3	Petri açma (çap 90 mm) cfu/4 saat (b)	Kontakt 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 TEKNOLOJİSİ

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 az ya da çok eğilimli muhtelif materyallerden yapılır. Transfer cihazları, tek kapıdan çift kapılı tasarımlara ve sterilizasyon mekanizmalarını içeren tamamen 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/kılıf sisteminin sıklıkla gerçekleştirilen sızdırma testini içermelidir.

ÜFLEME/DOLUM/KAPATMA TEKNOLOJİSİ

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 donatılmış ve 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 KABINDA STERİLİZE EDİLEN 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.

ASEPTİK HAZIRLAMA

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 plan 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 transferi, dondurarak kurutmada olduğu gibi, ya arka planı B sınıfı olan A sınıfı bir ortamda ya da B sınıfı bir ortamda hava geçirmez bir biçimde kapalı taşıma tepsilerinde 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, steril ürünlerin doğru şekilde üretimine ilişkin disiplinler hakkında düzenli eğitim almalıdır. Bu eğitim, hijyen ve mikrobiyolojinin temel öğeleri hususlarına referanslar içermelidir. 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 dâhilinde 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 kontaminasyondan koruyacak şekilde giyilmelidir.

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

- D Sınıfı: Saçlar ve ilgili olduğunda 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 ilgili olduğunda 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 ilgili olduğunda bıyık ve sakalları tamamen örten bir başlık olmalı, bu başlık elbisenin yaka kısmının içerisine sıkıştırılmalı, 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.

TESİSLER

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.

EKİPMAN

56. Bir taşıma bandı, sürekli olarak sterilize olmadıkça (örneğin: Sterilizasyon tünelinde), 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 (örn. 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.

SANİTASYON

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 aşıları veya bakteri ekstraktları, inaktivasyondan sonra diğer steril tıbbi ürünler ile aynı tesisler içerisinde doldurulabilir.

66. Aseptik proses validasyonu, besiyeri (besiyeri dolumu) kullanılan bir simülasyonu proses testini de içermelidir. Besiyerinin 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, proseste 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. Besiyeri dolumları için kullanılan kap sayısı, geçerli bir değerlendirme sağlayabilecek sayıda olmalıdır. Küçük serilerde, besiyeri 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 besiyeri 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 besiyeri 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 *(overkill)* 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 süzülmelidir.

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 süzülmelidir.

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.

STERİLİZASYON

83. Tüm sterilizasyon prosesleri valide edilmelidir. Uygulanan sterilizasyon yöntemi Avrupa Farmakopesinin (veya ilgili diğer farmakopelerin) 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 validasyon durumu, 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.

ISI İLE STERİLİZASYON

90. Her bir ısı ile sterilizasyon döngüsü, yeteri kadar büyük bir ölçeğe 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 problarının 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 onaylanmayacağının belirlendiği haller istisnadır.

BUHAR İLE STERİLİZASYON

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 ortamdan 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 ISI İLE STERİLİZASYON

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 ortamdan pirojenlerin uzaklaştırılması için kullanılacaksa, endotoksinler ile yapılan değerlendirme testleri validasyonunun bir bölümü olarak kullanılmalıdır.

RADYASYON İLE STERİLİZASYON

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 dâhilinde kullanılmalıdır. Dozimetre absorbansları, 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.

ETİLEN OKSİT İLE STERİLİZASYON

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 oluşturmalıdır.

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 KAPLARINDA STERİLİZE EDİLEMEYEN TIBBİ ÜRÜNLERİN FİLTRASYONU

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. Sterilize edilen filtrenin bütünlüğü; kabarcıklanma noktası, difüzyon akış veya basınç tutma testi gibi uygun bir yöntem ile kullanımdan önce doğrulanmalı ve kullanımdan sonra onaylanmalıdır. Bilinen hacimdeki bulk çözeltinin filtreden süzülmesi için geçen zaman ile filtrasyon boyunca kullanılacak basınç farkı validasyon sırasında tespit edilmeli ve rutin üretim prosesi sırasında bu değerlerde anlamlı farklılıklar olması halinde kaydedilmeli ve araştırılmalıdır. Bu kontrollerin sonuçları seri kayıtlarına dâhil 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.

STERİL ÜRETİMİN TAMAMLANMASI

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 kıvırmada 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 işlem merkezinin dışında temiz proses gibi gerçekleştirilebilir. İkinci yaklaşımın benimsendiği durumlarda, 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.

KALİTE 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) Son kaplarında ısı ile sterilize edilen ürünler için, yükün olasılıkla en soğuk bölümünden numune alınmasına dikkat edilmelidir.

EK-2

BEŞERİ BİYOLOJİK TIBBİ MADDE VE ÜRÜNLERİN İMALATI

Kapsam

Biyolojik kaynaklı tıbbi madde ve ürünlerin imalatında kullanılan metotlar, uygun idari kontrolün şekillendirilmesinde kritik bir faktördür. Bu yüzden biyolojik tıbbi madde ve ürünler, çoğunlukla imalat metotlarına referansla tanımlanabilir. Bu ek, biyolojik olarak tanımlanan tıbbi madde ve ürünlerin tüm çeşitleri üzerine rehberlik sağlamaktadır.

Bu ek iki temel bölüme ayrılmıştır:

a) Kısım A: Tohum lot ve hücre bankalarının veya başlangıç materyallerinin kontrolünden sonlandırma işlemleri ve testlere kadar, biyolojik tıbbi maddelerin ve ürünlerin üretimi hakkında tamamlayıcı rehberlik içermektedir.

b) Kısım B: Seçilmiş biyolojik tıbbi madde ve ürün türleri üzerine daha ileri rehberlik içermektedir.

Bu ek İİU Kılavuzunun bazı diğer ekleriyle birlikte, Kılavuzun Kısım 1 ve 2'sinde bulunanlara ilave rehberlik sağlamaktadır. Bu ekin kapsam açısından iki yönü bulunmaktadır:

a) Üretim aşaması – biyolojik etkin maddelerin steril hale getirilmelerinin hemen öncesindeki noktaya kadar birincil kılavuz kaynağı Kısım 2'dir. Biyolojik ürünlerin daha sonraki üretim aşamaları Kısım 1'de yer almaktadır. Bazı ürün tipleri için (örn. ileri tedavi tıbbi ürünleri (İTTÜ), hücre-bazlı ürünler) tüm üretim aşamaları aseptik olarak yürütülmelidir.

b) Ürün tipi – bu ek, biyolojik olarak tanımlanan tıbbi madde ve ürünlerin tüm çeşitleri üzerine rehberlik sağlar.

Bu iki yön Tablo-1'de gösterilmiş olup tablonun yalnızca açıklayıcı olduğu ve tabloyla kesin kapsamın tanımlanmasının kastedilmediği dikkate alınmalıdır. Ayrıca Kısım 2'deki ilgili tabloyla uyumlu olarak, İİU seviyesinin biyolojik maddelerin üretimindeki erken aşamalardan sonraki aşamalara doğru detay bazında arttığı, ancak İİU prensiplerine daima bağlı kalınması gerektiği bilinmelidir. Bazı erken üretim aşamalarının ek kapsamına dâhil edilmesi, bu aşamaların otoritelerce rutin olarak denetleneceği anlamına gelmemektedir. Antibiyotikler biyolojik ürünler olarak tanımlanmamış veya bunlara dâhil edilmemiştir, bununla birlikte biyolojik üretim aşamalarının görülmesi halinde bu ekteki rehberlik kullanılabilir. Fraksiyone insan kanı veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünler hakkındaki rehberlik Ek-14'te, transgenik olmayan bitkisel ürünler hakkındaki rehberlik Ek-7'de yer almaktadır.

Belirli durumlarda, biyolojik ürünlerin başlangıç maddelerine tatbik edilebilen başka düzenlemeler bulunabilir:

(a) Endüstriyel olarak üretilen ürünlerde kullanılan doku ve hücreler için, doku ve hücrelerin bağışlanması, temini ve test edilmesi ulusal mevzuatta yer alabilir.

(b) İTTÜ'nün başlangıç maddeleri olarak kan ve kan bileşenlerinin kullanıldığı durumlarda, ulusal mevzuat donörlerin seçimi ile kan ve kan bileşenlerinin toplanması ve test edilmesi hakkında teknik gereklilikleri sağlayabilir.[1]

(c) Genetiği değiştirilmiş organizmaların üretimi ve kontrolü yerel ve ulusal gerekliliklere uymalıdır. Genetiği değiştirilmiş mikro-organizmalarla uğraşılan[2] her tesiste uygun muhafaza sistemleri kurulmalı ve idame ettirilmelidir. Çapraz bulaşmayı önlemek için alınması gereken tedbirler de dâhil olmak üzere, uygun Biyolojik Güvenlik Seviyesini saptamak ve idame etmek için ulusal mevzuatın gösterdiği önerilere ulaşılmalıdır. İİU gerekliliklerivle herhangi bir uyuşmazlık olmamalıdır.

---

[1] Bk. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi.

[2] Bk. 2009/41/EC sayılı direktif.

Tablo 1. Ek 2 kapsamındaki üretim aktiviteleri hakkında açıklayıcı rehber

Madde tipi ve kaynağı	Ürün örneği	Bu kılavuzun uygulandığı üretim aşamaları gri ile gösterilmiştir.			
1. Hayvansal veya bitkisel kaynaklar: transgenik-olmayan	Heparinler, insulin, enzimler, proteinler, allerjen ekstrat, İTTÜ, antiserum	Bitki, organ, doku veya sıvının[3] toplanması	Kesme, karıştırma ve/veya ilk işleme	İzolasyon ve saflaştırma	Formülasyon, dolum
2. Virus veya bakteri/ fermantasyon / hücre kültürü	Viral veya bakteriyel aşılar; enzimler, proteinler	AHB[4], ÇHB, AVT, ÇVT kurulması ve idamesi	Hücre kültürü ve/veya fermantasyon	Uygulanabilir hallerde inaktivasyon, izolasyon ve saflaştırma	Formülasyon, dolum
3. Biyoteknoloji fermantasyon/ hücre kültürü	Rekombinant ürünler, MAb, allerjenler, aşılar, Gen Tedavisi (viral ve non-viral vektörler, plazmidler)	AHB ve ÇHB, ATL, ÇTL kurulması ve idamesi	Hücre kültürü ve/veya fermantasyon	İzolasyon, saflaştırma, modifikasyon	Formülasyon, dolum
4. Hayvansal kaynaklar: transgenik	Rekombinant proteinler, İTTÜ	Transgenik ana ve çalışma bankası	Toplama, kesme, karıştırma ve/veya ilk işleme	İzolasyon, saflaştırma ve modifikasyon	Formülasyon, dolum
5. Bitkisel kaynaklar: transgenik	Rekombinant proteinler, aşılar, allerjenler	Transgenik ana ve çalışma bankası	Yetiştirme, hasat[5]	İlk ekstraksiyon, izolasyon, saflaştırma, modifikasyon	Formülasyon, dolum
6. Beşeri kaynaklar	İdrardan elde edilen proteinler, hormonlar	Sıvının[6] toplanması	Karıştırma ve/veya ilk işleme	İzolasyonve saflaştırma	Formülasyon, dolum
7. Beşeri ve/veya hayvansal kaynaklar	Gen tedavisi: genetiği değiştirilmiş hücreler	Başlangıç doku/ hücrelerin[8] bağışı, temini ve test edilmesi	Vektör[7] üretimi ile hücre saflaştırma ve işleme	Hücrelerin ex-vivo genetik modifikasyonu, AHB, ÇHB veya primer hücre lotunun kurulması	Formülasyon, dolum
	Somatik hücre tedavisi	Başlangıç doku/ hücrelerin[8] bağışı, temini ve test edilmesi	AHB, ÇHB veya primer hücre lotu veya havuzu oluşturulması	Hücre izolasyonu, kültür, saflaştırma, hücre-dışı bileşenlerle kombinasyon	Formülasyon, kombinasyon, dolum
	Doku mühendisliği ürünleri	Başlangıç doku/ hücrelerin[8] bağışı, temini ve test edilmesi	İlk işleme, izolasyon, saflaştırma, AHB, ÇHB, primer hücre lotu veya hücre havuzu oluşturulması	Hücre izolasyonu, kültür, saflaştırma, hücre-dışı bileşenlerle kombinasyon	Formülasyon, kombinasyon, dolum

Artan İİU Gereklilikleri

Kısaltmaların açıklamaları için sözlüğe bakınız.

---

[3] İİU prensiplerinin uygulanma kapsamı için B1 bölümüne bakınız.

[4] İİU'nun uygulanma kapsamı için 'Tohum lot ve hücre bankası sistemi' bölümüne bakınız.

[5] Açık alanlarda yetiştirme, hasat ve ilk işleme için İyi Tarım Uygulamaları tatbik edilebilir.

[6] Uygulanan İİU prensipleri için 'Kapsam'da yer alan açıklayıcı metne bakınız.

[7] Bunların viral vektörler olması durumunda, temel kontroller virüs üretiminde olduğu gibidir (ikinci sıra).

[8] İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ile İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ hükümlerine uyumlu olmalıdır.

PRENSİP

Ürünlerin ve imalat işlemlerinin tabiatından dolayı, biyolojik tıbbi ürünlerin imalatı, kendine has belirli tedbirler gerektirir. Biyolojik tıbbi ürünlerin üretildiği, kontrol edildiği ve kullanıldığı yollar, bazı önlemlerin alınmasını gerekli kılar.

Yüksek düzeyde tutarlılık kapasitesi olan fiziksel ve kimyasal teknikler kullanılarak üretilen geleneksel tıbbi ürünlerden farklı olarak, biyolojik tıbbi maddelerin ve ürünlerin üretimi, hücre kültürü yapılması veya canlı organizmalardan madde ekstraksiyonu gibi biyolojik işlemler ve materyaller içerir. Bu biyolojik işlemler, doğal değişkenlikler gösterebilir ve dolayısıyla yan ürünlerin türleri ve yapısı farklı olabilir. Sonuç olarak, kalite risk yönetimi prensipleri bu sınıf maddeler için özel öneme sahiptir ve değişkenliği minimize etmek, bulaşma ve çapraz bulaşmayı azaltmak amacıyla üretimin tüm aşamaları boyunca uzanan kontrol stratejisinin geliştirilmesi için kullanılmalıdır.

Kültür işleminde kullanılan maddeler ve işlem koşulları belirli hücrelerin ve mikroorganizmaların büyüme şartlarını sağlamak amacıyla tasarlandığından bu, dışardan gelen mikrobiyal kontaminantların da büyümesine olanak sağlar. İlave olarak; birçok ürünün, geniş bir yelpazedeki saflaştırma tekniklerine, özellikle de haricî viral kontaminantların inaktivasyonu veya uzaklaştırılması için tasarlanmış olanlarına karşı mukavemet yetenekleri kısıtlıdır. Proseslerin, ekipmanların, tesislerin, yardımcı ünitelerin tasarımı; tampon ve reaktiflerin hazırlanma ve eklenme koşulları; numune alma ve operatörlerin eğitimi, bu tarz kontaminasyon olaylarını en aza indirmek için kilit faktörlerdir.

Ürünlerle ilgili spesifikasyonlar (farmakope monografları, ruhsat dosyası ve klinik araştırma iznindekiler gibi), madde ve materyallerin tanımlı bir biyoyük seviyesine sahip olup olamayacağını veya steril olmalarının gerekip gerekmediğini ve bunların hangi aşamaya kadar olacağını belirleyecektir. Sterilize edilemeyen (örn. filtrasyonla) biyolojik materyallerin işlenmesi, kontaminantların karışmasını minimize etmek için aseptik olarak yürütülmelidir. Uygun çevre kontrollerinin ve izlemlerinin tatbik edilmesi ve uygulanabilir durumlarda yerinde temizlik ve sterilizasyon sistemleri ile kapalı sistemlerin kullanılması, kontrol dışı kontaminasyon ve çapraz bulaşma riskini belirgin olarak azaltabilir.

Kontroller genellikle, fiziko-kimyasal tayinlere kıyasla tipik olarak daha büyük değişkenlik gösteren biyolojik analiz tekniklerini içerir. Dolayısıyla biyolojik tıbbi maddelerin ve ürünlerin imalatında sağlam bir üretim prosesi hayati önemdedir ve in-proses kontroller hususi bir ehemmiyet taşır.

İnsan doku ve hücrelerini bünyesinde barındıran biyolojik tıbbi ürünler, belirli ileri tedavi tıbbi ürünleri gibi, bağış, tedarik ve test aşamaları[9] yönünden ulusal gerekliliklere uymalıdır. Bu materyalin toplanması ve test edilmesi uygun bir kalite sistemi uyarınca ve ulusal gerekliliklere[10] uygun olarak yapılmalıdır. Buna ilave olarak, donörden (donör gizliliği sürdürülerek) başlayarak doku merkezinde uygulanabilir aşamalar boyunca ilerleyen ve daha sonra ilaç mevzuatı dâhilinde ürünün kullanıldığı kuruluşta devam eden izlenebilirlik hususundaki ulusal gereklilikler[11] uygulanır.

Biyolojik tıbbi madde ve ürünler, beşeri ve veteriner ilaçlar yoluyla hayvan spongiform ensefalopati bulaşma riskini minimize etmek üzere ilgili ulusal rehberlere uygun olmalıdır.

KISIM A. GENEL REHBERLİK

PERSONEL

1. Biyolojik tıbbi ürünlerin üretildiği ve test edildiği alanlarda istihdam edilen personel (temizlik, bakım ve kalite kontrol ile ilgilenenler de dâhil) ürünü, personeli ve çevreyi korumak için gereken tüm spesifik tedbirleri de içerecek şekilde, imal edilen ürünlere ve yaptıkları işlere ilişkin özel eğitim ile periyodik olarak tekrar eğitim almalıdır. Personele ilgili bilgiler, hijyen ve mikrobiyoloji hakkında eğitim verilmelidir.

[9,10,11] Bk. İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ve İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

2. Ürün emniyeti için, personelin sağlık durumu dikkate alınmalıdır. Üretim, bakım, test ve hayvan bakımında (ve denetimlerde) çalışan personel, gerekli durumlarda, spesifik aşılar ile aşılanmalı ve düzenli olarak sağlık kontrolünden geçirilmelidir.

3. Sağlık durumu ürünün kalitesini ters yönde etkileyebilecek derecede değişen personelin üretim alanlarında çalışması engellenmeli ve uygun kayıtlar saklanmalıdır. BCG aşısı ve Tüberkülin ürünlerinin üretimi, bağışıklık durumları düzenli olarak kontrol edilen veya göğüs röntgeni ile dikkatle izlenen personel ile sınırlı tutulmalıdır. Personel sağlığının izlenmesi riskle orantılı olmalı, zararlı organizmalar ile çalışan personel için tıbbi tavsiye alınmalıdır.

4. Çapraz bulaşma ihtimalini en aza indirmek gerektiğinde, tüm personelin (kalite kontrol, bakım ve temizlik personeli dâhil) hareketleriyle ilgili kısıtlamalar, kalite risk yönetimi prensipleri temelinde kontrol altına alınmalıdır. Genel olarak personel; canlı mikroorganizmalara, genetiği değiştirilmiş organizmalara, toksinlere veya hayvanlara maruziyetin mümkün olduğu alanlardan diğer ürünlerin, inaktive ürünlerin veya başka organizmaların işlem gördüğü alanlara geçiş yapmamalıdır. Eğer böyle bir geçiş önlenemiyorsa, kontaminasyon kontrolü kalite risk yönetimi prensiplerine dayandırılmalıdır.

TESİS VE EKİPMAN

5. Kontrol stratejisinin bir parçası olarak; üretim tesislerinin partikül ve mikrobiyal bulaşması ile ilgili çevre kontrolünün derecesi, başlangıç maddelerinin bulaşma düzeyi ve bu düzeyin bitmiş üründeki riskleri de hesaba katılarak, ürün ve üretim basamağına göre adapte edilmelidir. Çevre izlem programı Ek-1'e ilave olarak kalite risk yönetimi prosesince gösterildiği hallerde, spesifik mikroorganizmaların (örn. konakçı organizma, anaeroblar, vb.) varlığını tespit edecek metotların eklenmesiyle desteklenmelidir.

6. Üretim ve depolama tesisleri, prosesler ve çevre sınıflandırmaları, ürünlerin dış kaynaklı kontaminasyonunu önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Fermantasyon ve hücre kültürü gibi işlemler sırasında kontaminasyon meydana gelmesi muhtemel olmakla birlikte, kontaminasyonun önlenmesi, tespit ve uzaklaştırmaya göre daha uygundur. Asli olarak, çevre izlemi ve materyalin biyoyük test programları, bir kontrol durumu doğrulaması amacı taşır. Proseslerin kapalı olmadığı ve dolayısıyla ürünün doğrudan oda şartlarına (örn. takviyelerin, besiyerinin, tamponun, gazların eklenmesi sırasında, ileri tedavi tıbbi ürünlerinin işlenmesi sürecinde) maruziyetinin bulunduğu durumlarda, kalite risk yönetimi prensiplerine dayanılarak mühendislik ve çevre kontrolleri dâhil olmak üzere, önlemler devrede olmalıdır. Bu kalite risk yönetimi prensipleri, çevre sınıfı kademelerini ve ilgili kontrolleri belirlerken Ek-1'in[12] uygun kısımlarındaki ilkeleri ve gereklilikleri gözetmelidir.

7. Üretim çevresinde kalıcılık gösterebilen canlı hücrelerle çalışılması için inaktivasyona kadar tahsis edilmiş üretim alanları kullanılmalıdır. İnsanda ciddi hastalığa[13] neden olabilen patojenik organizmaların imalatı için tahsis edilmiş üretim alanları kullanılmalıdır.

8. Aşağıdaki veya bunlara eşdeğer (ilişkili ürün tiplerine uygun olarak) değerlendirmeler ile önlemlerin kalite risk yönetimi prensipleri kullanılarak çapraz bulaşmanın engellenmesi için etkin bir kontrol stratejisinin parçası olduğu durumlarda, çok-ürünlü tesislerde üretim kabul edilebilir:

a) Aynı tesisteki tüm hücrelerin, organizmaların ve herhangi bir dış kaynaklı ajanın tüm anahtar karakteristiklerinin bilgisi (örn. patojenliği, tespit edilebilirliği, kalıcılık, inaktivasyona duyarlılık).

b) Üretimin farklı başlangıç maddelerinden birçok küçük seri ile (örn. hücre-bazlı ürünler) karakterize olması durumunda; kontrol stratejisinin geliştirilmesi sırasında eşzamanlı çalışmanın kabulü değerlendirildiğinde, donörün sağlık durumu ve belli hastalardan ve/veya hastalar için ürünün toplam kayıp riski gibi faktörler hesaba katılmalıdır.

---

[12] İİU Kılavuzu.

[13] Bk. Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında Yönetmelik.

c) Canlı organizmalar ve sporlar (ilgili olduğunda), gerekli olmayan alanlara ve ekipmanlara girmekten alıkonur. Diğer ürünlerin müteakip üretimi öncesi, organizmaların ve sporların uzaklaştırılması için kontrol önlemleri bulunmalı; bu önlemler HVAC sistemini de hesaba katmalıdır. Organizmaların ve sporların uzaklaştırılması için yapılan temizlik ve dekontaminasyon valide edilmelidir.

d) Çevre izlemi, üretilen mikroorganizmaya özgü olarak, üretim sırasında ve temizlik ile dekontaminasyonun tamamlanması sonrası bitişik alanlarda da gerçekleştirilmelidir. Canlı ve/veya spor oluşturan organizmalarla çalışılan alanlarda belli izleme ekipmanlarının (örn. hava parçacık izlemi) kullanımıyla ortaya çıkan risklere de dikkat edilmelidir.

e) Ürünler, ekipmanlar, yan ekipmanlar (örn. kalibrasyon ve validasyon için) ve tek kullanımlık materyaller ancak diğer alanların, diğer ürünlerin ve farklı ürün aşamalarının (örn. inaktive veya toksoide ürünlerin inaktive edilmemiş ürünlerle kontaminasyonunun önlenmesi) kontaminasyonunu engelleyecek biçimde bu tür alanlar içerisinde taşınmalı veya bu alanlardan uzaklaştırılmalıdır.

f) Valide edilmiş temizlik ve dekontaminasyon prosedürleri sonrasında kampanya bazlı üretim.

9. Sonlandırma işlemleri[14] için tahsis edilmiş tesis ihtiyacı, yukarıdaki değerlendirmelerle birlikte, biyolojik ürünün spesifik gereksinimleri gibi ilave değerlendirmelere ve biyolojik olmayan herhangi bir ürün de dâhil olmak üzere aynı tesisteki diğer ürünlerin karakteristiklerine bağlı olacaktır. Sonlandırma işlemleri için diğer kontrol önlemleri; spesifik ekleme sıraları, karıştırma hızları, zaman ve sıcaklık kontrolleri, ışığa maruziyet limitleri ve saçılma durumunda muhafaza/sınırlama ve temizlik prosedürleri gereksinimlerini içerebilir.

10. Muhafaza/sınırlama için gereken önlemler ve prosedürler (örn. çevre ve operatör güvenliği için) ürün güvenliği için alınanlarla ters düşmemelidir.

11. Hava işleme birimleri, farklı üretim alanları arasındaki çapraz bulaşma riskini en aza indirecek şekilde tasarlanmalı, yapılandırılmalı ve devamlılığı sağlanmalıdır ve bir alana özgü olmaları gerekebilir. Kalite risk yönetimi prensiplerine dayanarak tek geçişli hava sistemlerinin kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır.

12. Steril ürünlerin işlenmesinde pozitif basınçlı alanlar kullanılmalıdır. Ancak muhafaza/sınırlama nedenleriyle, belirli alanlardaki patojenlere maruziyet noktalarında negatif basınç bulunması kabul edilebilir. Belirli riskleri olan materyallerin (örn. patojenlerin) aseptik olarak işlem görmesi için negatif basınçlı alanlar ve güvenlik kabinleri kullanıldığı durumlarda, bunlar uygun sınıftaki pozitif basınçlı bir temiz bölge ile çevrelenmelidir. Bu basınç kademeleri açık biçimde tanımlanmalı ve uygun alarm değerleriyle sürekli izlenmelidir.

13. Canlı organizmaların ve hücrelerin işlem görmesi için kullanılan ekipmanlar, numune alma amaçlı olanlar dâhil, işlem sırasında canlı organizma ve hücrenin kontamine olmasını engelleyecek şekilde tasarlanmalıdır.

14. Birincil sınırlama/muhafaza sistemleri[15], içinde bulunulan çalışma ortamına biyolojik ajanların kaçmasını engellemeye yönelik güvence verecek şekilde tasarlanmalı ve periyodik olarak test edilmelidir.

15. Mümkün olduğunda "yerinde temizlik" ve “yerinde buhar uygulaması” ("yerinde sterilizasyon") sistemleri kullanılmalıdır. Fermentasyon kapları üzerinde bulunan vanalar, tümüyle buhar ile sterilize edilebilir olmalıdır.

16. Hava filtreleri hidrofobik olmalı ve öngörülen ömürleri, uygun kalite risk yönetimi prensiplerine dayanan uygun zaman aralıklarında, bütünlük testileriyle valide edilmiş olmalıdır.

---

[14] Formülasyon, dolum ve ambalajlama.

[15] Muhafaza sistemleri için kılavuzun genel sözlüğüne bakınız.

17. Drenaj sistemleri, çapraz bulaşma riskini en aza indirmek için atık sıvıların etkin biçimde nötralize veya dekontamine edilmesini sağlayacak biçimde tasarlanmalıdır. Atık materyalin biyo-tehlikeli doğasıyla ilişkili riske göre dış çevrenin kontaminasyon riskini en aza indirmek için yerel mevzuata uyum gereklidir.

18. Biyolojik ürünlerin ve işlemlerin değişkenliğinden dolayı, ilgili/kritik katkı maddeleri ve bileşenlerin üretim sırasında ölçülmesi veya tartılması gerekebilir. Bu durumlarda, serinin veya kampanyanın üretim süresi gibi tanımlanmış kriterlere dayanarak belli bir süre için üretim alanında bu maddelerin stokları bulundurulabilir. Materyaller uygun şekilde depolanmalıdır.

HAYVANLAR

19. Bir kısım biyolojik tıbbi ürünün ve başlangıç maddesinin imalatı için geniş bir çeşitlilikteki hayvan türleri kullanılmaktadır. Bunlar 2 tip geniş kökene ayrılabilir:

a) Canlı gruplar, büyükbaş sürüleri, diğer sürüler. Örnekler şunları içerir: polio aşısı (maymunlar), yılan zehrine karşı antiserum ve tetanoz (atlar, koyunlar ve keçiler), allerjenler (kediler), kuduz aşısı (tavşanlar, fareler ve hamsterler), transgenik ürünler (keçiler, sığırlar).

b) Öldükten sonra ve kesimhane gibi kuruluşlardan sağlanan hayvan dokuları ve hücreleri. Örnekler şunları içerir: hayvan dokuları ve hücrelerinden ksenojenik hücreler, bazı İTTÜ'lerin büyümesini desteklemek için besleyici hücreler, enzimler için kesimhane kaynakları, antikoagülanlar ve hormonlar (koyunlar ve domuzlar).

Ek olarak, hayvanlar kalite kontrolde de ya genel tayinlerde, örneğin pirojenite ya da spesifik potens tayinlerinde, örneğin boğmaca aşısı (fare), pirojenite (tavşanlar), BCG aşısı (kobaylar) kullanılabilmektedir.

20. Bulaşıcı spongiform ensefalopati mevzuatına uyuma ilave olarak, diğer ilgili dış kaynaklı ajanlar (zoonotik hastalıklar, kaynak hayvanlardaki hastalıklar) sürekli bir sağlık programı ile izlenmeli ve kaydedilmelidir. Bu tür programlar oluşturulurken uzman tavsiyesi alınmalıdır. Kaynak hayvanlarda görülen hastalık vakaları, hayvanların uygunlukları ve temas halindeki hayvanların devam eden kullanımlar için uygunluğu (üretimde başlangıç maddesi kaynağı olarak, kalite kontrolde ve güvenlilik testlerinde) yönünden araştırılmalı, alınan kararlar dokümante edilmelidir. Materyallerin kullanıldığı veya birleştirildiği tıbbi madde(ler) veya ürün(ler)ün uygunluğunun sürdüğüne dair karar verme sürecini haberdar eden bir iz sürme prosedürü yürürlükte olmalıdır. Bu karar verme süreci, son negatif bağışı belirlemek için (uygulanabilir hallerde) aynı donörden önceki toplama işlemlerinde alınan saklama numunelerinin yeniden test edilmesini içerebilir. Kaynak hayvanların tedavisinde kullanılan tedavi ajanlarının vücuttan uzaklaştırılması için gereken süre belgelendirilmeli ve bu, tanımlı süreler için bu hayvanların program dışında tutulmasını belirlemek için kullanılmalıdır.

21. Kaynak/donör hayvanlardaki enfeksiyonların önlenmesi ve izlenmesi için hususi itina gösterilmelidir. Önlemler; kaynak kullanımı, tesisler, çiftçilik, biyogüvenlik prosedürleri, test rejimleri, altlık ve besleme materyallerinin kontrolünü kapsamalıdır. Bu husus, farmakope monograf gerekliliklerini karşılaması gereken belirli patojenlerden uzak hayvanlarla özel olarak ilgilidir. Diğer hayvan kategorileri (örn. sağlıklı büyükbaş sürüleri ve diğer sürüler) için barınma ve sağlık izlemleri tanımlanmalıdır.

22. Transgenik hayvanlardan üretilen ürünler için, bu tür hayvanların kaynak hayvanlardan türetilmesi hususunda izlenebilirlik sağlanmalıdır.

23. Hayvan barınakları, bakımı ve karantina için ulusal gerekliliklere[16] dikkat edilmelidir. Biyolojik ürünlerin üretiminde ve kontrolünde kullanılan hayvanlara ait barınaklar, üretim ve kontrol alanlarından ayrılmalıdır.

24. Farklı hayvan türleri için temel kriterler tanımlanmalı, izlenmeli ve kaydedilmelidir. Bunlar; hayvanların yaşını, ağırlığını ve sağlık durumunu içerebilir.

---

[16] Bk. 201/63/EC sayılı Direktif.

25. Hayvanlar, biyolojik ajanlar ve yürütülen testler, herhangi bir karışma riskini önlemek ve belirlenmiş tüm tehlikeleri kontrol altına almak için uygun biçimde tanımlanmalıdır.

DOKÜMANTASYON

26. Biyolojik başlangıç maddelerinin spesifikasyonlarında; mikrobiyolojik kaliteleri de dâhil olmak üzere uygun bir kontrol seviyesi sağlamak için kaynak, menşe, dağıtım zinciri, imalat metodu ve uygulanan kontrollere ilişkin ek dokümantasyona ihtiyaç duyulabilir.

27. Bazı ürün türleri, bir seriyi hangi materyallerin oluşturduğuna ilişkin spesifik tanımlama gerektirebilir; özellikle İTTÜ'ler kapsamındaki somatik hücreler. Otolog ve donör-eşleştirilmiş durumlarda, imal edilen ürün bir seri olarak görülmelidir.

28. İnsan hücre ve doku bağışçısının kullanıldığı durumlarda; başlangıç materyallerinden ve hammaddelerden itibaren, bireylerin mahremiyetinin ve sağlıkla ilgili bilgilerin gizliliğinin muhafazasıyla17 birlikte, hücrelere veya dokulara temas eden tüm maddeler de dâhil, ürünlerin kullanım noktasında teslim alındığının teyit edilmesine kadar tam bir izlenebilirlik gereklidir. İzlenebilirlik kayıtları18, ürünün son kullanım tarihinin bitmesinden sonra 30 yıl süreyle saklanmalıdır. Özel kullanım durumları olan ürünlerin, örneğin donör-eşleştirilmiş hücrelerin, izlenebilirliğinin sürdürülmesine özel bir önem gösterilmelidir. Tıbbi ürünlerin üretim prosesinde destek amaçlı veya hammadde olarak kan bileşenleri kullanıldığında, ulusal gereklilikler geçerlidir[19].

İTTÜ'ler için, hematopoetik hücreler de dâhil, insan hücrelerine yönelik izlenebilirlik gereksinimleri, ulusal mevzuatta[20] ortaya konan prensiplere uygun olmalıdır. İzlenebilirliğin ve saklama periyodunun kazanımı için gereken düzenlemeler, sorumlu taraflar arasındaki teknik anlaşmalara dâhil edilmelidir.

ÜRETİM

29. Birçok biyolojik madde ve üründeki doğal değişkenliğe bağlı olarak, prosesin sağlamlığını artıran ve bu sayede proses değişkenliğini azaltarak proses tasarımı gibi ürünün yaşam döngüsünün farklı aşamalarında yeniden üretilebilirliği yükselten basamaklar, Ürün Kalitesinin Gözden Geçirilmesi sırasında yeniden değerlendirilmelidir.

30. Kültür koşulları, besi ortamı ve reaktifler, hücrenin veya mikrobiyal organizmaların tipik olarak bir saflık (aksenik) durumunda büyümesini destelemek amacıyla tasarlandığından, istenmeyen biyoyüklerin ve ilişkili metabolitler ile endotoksinlerin oluşumunu engelleyen veya en aza indiren sağlam basamakların bulunduğunu güvence altına almak için kontrol stratejisine önem verilmelidir. Üretim serileri sıklıkla küçük olan hücre bazlı İTTÜ'ler için, çeşitli sağlık durumlarına sahip farklı donörlerden hücre hazırlama işlemleri arasındaki çapraz bulaşma riski, tanımlı prosedürler ve gereklilikler ile kontrol altında tutulmalıdır.

BAŞLANGIÇ MADDELERİ

31. Biyolojik başlangıç maddelerinin ve hammaddelerin (örn. kriyoprotektanlar, besleyici hücreler, reaktifler, kültür vasatı, tamponlar, serum, enzimler, sitokinler, büyüme faktörleri) kaynağı, menşei ve uygunluğu açıkça tanımlanmalıdır. Yapılması gerekli olan testlerin uzun zaman aldığı durumlarda, test sonuçları alınmadan önce başlangıç maddelerinin işlenmesine izin verilebilir. Potansiyel olarak olumsuz test sonucu veren madde ve bunun diğer seriler üzerindeki muhtemel etkisi, kalite risk yönetimi prensipleri dâhilinde net bir şekilde anlaşılmış ve değerlendirilmiş olmalıdır.

[17, 18, 20] Bk. İnsan Doku ve Hücreleri İle Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ile İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

[19] Bk. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanim ve Kalite Güvencesi Rehberi.

Bu tür durumlarda bitmiş ürünün serbest bırakılması, bu testlerin tatminkâr sonuçlar vermesine bağlıdır. Tüm başlangıç maddelerinin tanımlanması, üretim aşamasına uyan gereklilikleri karşılamalıdır. Biyolojik tıbbi ürünler için ilave yönlendirmeler Kısım 1 ve Ek-8'de, biyolojik maddeler için Kısım 2'de bulunabilir.

32. Başlangıç maddelerinin tedarik zinciri boyunca olan hareketleri esnasındaki kontaminasyon riskinin, bulaşıcı spongiform ensefalopatiye özel önem vermekle birlikte, değerlendirilmesi gerekmektedir. Üretim ekipmanıyla veya ürünle doğrudan temas halinde olan maddeler (besiyeri dolum deneylerinde kullanılan besiyeri ve ürüne temas edebilen lubrikanlar gibi) göz önünde bulundurulmalıdır.

33. Kontaminasyon oluşma riski ve ürüne olan sonuçları üretim aşamasından bağımsız olarak aynı olduğundan; ürünü ve hazırlanan solüsyonları, tamponları ve diğer ilaveleri korumaya yönelik bir kontrol stratejisinin tesisi, Ek-1'in uygun kısımlarında yer alan prensiplere ve yönlendirmelere dayandırılmalıdır. Özellikle nihai sterilizasyonun genellikle mümkün olmadığı ve mikrobiyal yan ürünlerin uzaklaştırılma imkânının kısıtlı bulunduğu hücre-bazlı ürünler için, başlangıç maddelerinin kaliteleri ve aseptik üretim prosesi üzerindeki gerekli kontroller büyük önem arz etmektedir. Ruhsat dosyası veya klinik araştırma izni, müsaade edilebilir tür ve seviyede biyoyük bilgisi sağladığında, örneğin etkin madde aşamasında, kontrol stratejisi bunun tanımlı limitlerde elde edilme yollarından bahsetmelidir.

34. Başlangıç maddelerinin sterilize edilmesi gereken durumlarda sterilizasyon işlemi, mümkünse ısı ile yürütülmelidir. Gerekli yerlerde, biyolojik materyallerin inaktivasyonu için diğer uygun metotlar da (radyasyon ve filtrasyon gibi) kullanılabilir.

35. Canlı doku ve hücrelerin teminiyle ilişkili biyoyükün azaltılması, diğer önlemlerin kullanılmasını gerektirebilir; erken üretim aşamalarında antibiyotik kullanımı gibi. Bundan sakınılmalıdır, ancak gerekmesi halinde, antibiyotiklerin kullanımı gerekçelendirilmeli ve dikkatli biçimde kontrol edilmelidir. Ruhsat dosyası veya klinik araştırma izninde belirtilen aşamada üretim prosesinden uzaklaştırılmalıdırlar[21].

36. Biyolojik tıbbi ürünlerde başlangıç maddesi olarak kullanılan insan dokuları ve hücreleri ile ilgili olarak:

a) Tedarikleri, bağış ve test işlemleri bazı ülkelerde düzenlenmiştir[22]. Bu tarz tedarik tesisleri ülkelerindeki yetkili otorite(ler)den uygun izinleri almış olmalı ve bu, başlangıç maddesi tedarikçi yönetiminin bir parçası olarak doğrulanmalıdır.

b) Bu tür insan hücreleri ve dokuları ithal edildiğinde, bunlar eşdeğer ulusal kalite ve güvenilirlik standartlarına uymalıdır[23]. İzlenebilirlik ve ciddi beklenmeyen reaksiyon ile ciddi beklenmeyen olay bildirimi gereklilikleri ulusal mevzuatla ortaya konulmuş olabilir[24].

c) Biyolojik tıbbi ürünlerde başlangıç maddesi olarak kullanılan dokuların ve hücrelerin prosesinin doku merkezlerinde gerçekleştirileceği bazı durumlar bulunabilir, örneğin Ana Hücre Bankası'nın (AHB) oluşturulmasından önce erken hücre hatlarının eldesi[25].

d) Doku ve hücreler, tıbbi ürün üreticisine gönderilmeden önce doku merkezi sorumlusu tarafından serbest bırakılır ve sonrasında normal tıbbi ürün başlangıç maddesi kontrolleri geçerlidir.

---

[21] Antibiyotik kullanımının gerekçelendirilebileceği birtakım durumlar, plazmidlerin ekspresyon sistemleri ve fermantasyonda idamesini de kapsar. Antibiyotik dirençli suşların potansiyel gelişimi nedeniyle, genel olarak insanlarda kullanılan antibiyotiklerden uzak durulmalıdır. Ek olarak, antibiyotiklerin kullanımı mikrobiyal kontaminasyonu kontrol altında tutmak için etkin bir mekanizma değildir.

[22, 23, 24, 25] Bk. İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ile İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

Doku merkezi tarafından sağlanan tüm doku ve hücrelerin test sonuçları, tıbbi ürün üreticisince erişilebilir olmalıdır. Bu tür bilgiler uygun madde ayrımını ve depolama kararlarını oluşturmak için kullanılmalıdır. Doku merkezinden sonuçlar alınmadan önce üretimin başlatılması gereken durumlarda, doku merkezinde sorumlu kişi tarafından serbest bırakılan doku ve hücreler ile çapraz bulaşmanın önlenmesi için kontrollerin devrede olması şartıyla, bu doku ve hücreler tıbbi ürün üreticisine sevk edilebilir.

e) İnsan dokuları ve hücrelerinin üretim tesisine sevkiyatı, sorumlu taraflar arasındaki yazılı bir anlaşmayla kontrol edilmelidir. Üretim tesisleri, belirlenen depolama ve sevkiyat koşullarına bağlı kalındığına dair yazılı kanıtlara sahip olmalıdır.

f) Doku merkezlerinde başlayarak alıcı(lar)a kadar ve tersi istikamette (hücrelerle ve dokularla temas halinde olan materyalleri de kapsayacak şekilde) uzanan izlenebilirlik gerekliliklerinin devamı sağlanmalıdır.

g) Sorumlu taraflar arasında (örn. üreticiler, doku merkezi, sponsorlar, ruhsat sahibi), sorumlu personelinki de dâhil, tüm tarafların sorumluluklarını tanımlayan bir teknik anlaşma bulunmalıdır.

37. Gen tedavisi ile ilgili olarak[26]:

a) Viral vektorlerden meydana gelen ürünler için başlangıç maddeleri, viral vektörlerin elde edildiği bileşenlerdir. Örneğin; ana virus tohumu veya paketleme hücrelerini ve paketleme hücre hattı AHB'sini transfekte eden plazmidler.

b) Plazmidlerden, non-viral vektörlerden ve virüs ya da viral vektör dışında genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalardan meydana gelen ürünler için başlangıç maddeleri, üretici hücreyi oluşturmak için kullanılan bileşenlerdir. Örneğin; plazmid, konakçı bakteri ve rekombinant mikrobiyal hücrelerin AHB'si.

c) Genetiği değiştirilmiş hücreler için başlangıç maddeleri, genetiği değiştirilmiş hücreleri elde etmekte kullanılan bileşenlerdir. Örneğin; vektör ve insan veya hayvan hücre preparatlarını üretmeye yönelik başlangıç maddeleri.

d) İİU prensipleri, gen transferinde kullanılan vektör veya plazmidlerin üretimi için kullanılan banka sisteminden itibaren geçerlidir.

38. İnsan veya hayvan hücrelerinin üretim prosesinde besleyici olarak kullanıldığı durumlarda, kaynak kullanımı, test etme, sevkiyat ve depolama üzerinde, insan hücreleri ile ilgili ulusal gerekliliklere uyumu da içeren uygun kontroller bulunmalıdır[27].

TOHUM LOT VE HÜCRE BANKASI SİSTEMİ

39. Tekrarlanan alt kültürlerden veya nesil sayısının çoğaltılmasından doğabilen niteliklerdeki istenmeyen sapmaları önlemek amacıyla; mikrobiyal kültür, hücre kültürü veya hayvanda veya embriyo içerisinde çoğaltma yoluyla elde edilen biyolojik tıbbi madde ve ürünlerin üretimi, bir ana (master) ve çalışma virüs tohum lotu ve/veya hücre bankası sistemine dayandırılarak yapılmalıdır. Bu tür bir sistem tüm İTTÜ tiplerine uygulanamayabilir.

40. Tohum lot veya hücre bankası ile etkin madde ve bitmiş ürün arasındaki nesil sayısı (ikiye katlanmalar, pasajlar) ruhsat dosyası veya klinik araştırma iznindeki spesifikasyonlarla tutarlı olmalıdır.

---

[26] Bk. 2009/120/EC sayılı Direktif, Bölüm 3.2.

[27] Bk. İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik ile İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve Bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler Hakkında Tebliğ.

41. Ürün yaşam döngüsünün parçası olarak, tohum lotların ve hücre bankalarının kurulması, ana ve çalışma jenerasyonları dâhil, uygunluğu gösterilmiş koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Bu; tohum lotunu, hücre bankasını ve bunlarla çalışan personeli korumaya yönelik uygun biçimde kontrol altında tutulan bir ortamı kapsamalıdır. Tohum lot veya hücre bankası oluşturulurken başka canlı veya enfeksiyon nedeni materyal (örneğin virüs, hücre hatları veya hücre suşları gibi) ile, eşzamanlı olarak aynı alan içerisinde veya aynı kişilerce, işlem yapılmamalıdır. Yalnızca İUU prensiplerinin tatbik edilebileceği ana tohum veya hücre bankası üretimi öncesindeki aşamalar için, uygulanabilir olduğunda, geliştirme sırasında kullanılan ve ürün güvenilirliği üstünde etkisi olan bileşenlerle (örn. biyolojik kökenli reaktifler) ilgili konular da dâhil olmak üzere, ilk kaynak kullanımı ve genetik geliştirmeden itibaren izlenebilirliği desteklemeye yönelik dokümantasyon mevcut olmalıdır. Aşılar için ise, farmakope monograf gereklilikleri geçerli olacaktır[28].

42. Ana ve çalışma hücre bankaları ile ana ve çalışma tohum lotlarının oluşturulmasını takiben, karantina ve serbest bırakma prosedürleri izlenmelidir. Bu, kontaminantların uygun biçimde tanımlanmasını ve test edilmesini de içermelidir. Kullanım için devam eden uygunlukları, ürünün ardışık serilerinin karakteristik ve kalitesinin tutarlılığıyla ilave olarak gösterilmelidir. Tohumların ve bankaların stabilitelerine ve geri kazanımlarına ilişkin kanıtlar belgelendirilmelidir ve trend değerlendirmesine imkân sağlayacak bir biçimde kayıtlar saklanmalıdır.

43. Tohum lotlar ve hücre bankaları, kontaminasyon ve değişim riskini en aza indirecek bir şekilde saklanmalı ve kullanılmalıdır (örn. mühürlü kaplarda sıvı azotun buhar fazında saklanmalı). Farklı tohumların ve/veya hücrelerin aynı alanda veya ekipmanda saklanmasıyla ilgili kontrol önlemleri karışmayı engellemeli ve çapraz bulaşmayı önlemek için materyallerin bulaşıcı mahiyetini hesaba katmalıdır.

44. Hücre bazlı tıbbi ürünler, çoğunlukla kısıtlı sayıdaki pasajdan elde edilen bir hücre stokundan üretilir. İki kademeli ana ve çalışma hücre bankası sisteminin aksine, bir hücre stokundan çıkan üretim döngü sayısı, büyütme/genişletme sonrası elde edilen bölüntü (alikuot) sayısı ile sınırlıdır ve ürünün tüm yaşam döngüsünü kuşatmaz. Hücre stok değişimleri bir validasyon protokolüne dâhil edilmelidir.

45. Saklama kapları sızdırmaz biçimde kapatılmalı, anlaşılır şekilde etiketlenmeli ve uygun sıcaklıkta saklanmalıdır. Bir stok envanteri tutulmalıdır. Saklama sıcaklığı kesintisiz olarak kaydedilmeli ve kullanıldığı yerlerde, sıvı nitrojen seviyesi izlenmelidir. Belirlenen limitlerden yaşanan sapmalar ve alınan düzeltici - önleyici aksiyonlar kaydedilmelidir.

46. Stokları bölmek ve bölünen parçaları ayrı yerlerde muhafaza etmek, böylece tümünü kaybetme riskini en aza indirmek tercih sebebidir. Bu tür yerlerdeki kontroller, geçen paragraflarda ana hatlarıyla belirtilen güvenceleri temin etmelidir.

47. Stokların saklanma ve işlem görme koşulları aynı prosedür ve parametrelere göre yönetilmelidir. Kaplar bir defa tohum lot / hücre bankası yönetim sistemi dışına çıkarıldıktan sonra stoka iade edilmemelidir.

ÇALIŞMA PRENSİPLERİ

48. Değişim yönetimi periyodik olarak, nihai ürün kalitesi üzerindeki etkileri, değişimlerin toplam etkileri de dâhil (örn. prosese yönelik), hesaba katmalıdır.

49. Kritik işletim (proses) parametreleri veya ürün kalitesini etkileyen diğer girdi parametreleri tanımlanmalı, valide edilmeli, belgelendirilmeli ve gereklilikler dâhilinde sürdürüldükleri gösterilmelidir.

50. Nesne ve materyallerin üretim alanlarına girmesine yönelik kontrol stratejisi, çapraz bulaşma riskini minimize etmek için kalite risk yönetimi prensiplerine dayandırılmalıdır.

---

[28] Bk. Avrupa Farmakopesi “Vaccines for Human Use”.

Aseptik proseslerde, temiz bir alana veya temiz/muhafazalı alana giren ısıya dayanıklı nesneler ve materyaller, tercihen bunu, çift taraflı bir otoklav veya fırın vasıtasıyla yapmalıdırlar. Isıya hassas nesneler ve materyaller ise, etkin yüzey sanitasyon prosedürlerine konu ve aynı anda açılmayan kapı sistemine sahip bir hava kilidi yoluyla geçmelidir. Nesnelerin ve materyallerin başka yerde sterilizasyonu, temiz alana girişteki aşama sayısına uygun olarak çok katlı pakete sahip olmaları ve uygun yüzey sanitasyon önlemlerine sahip bir hava kilidinden geçiş yapmaları şartıyla kabul edilebilir.

51. Kültür ortamının hedeflenen kullanıma uygunluğu için, büyüme destekleyici özellikleri gösterilmelidir. Mümkün olduğunda, besi ortamı yerinde sterilize edilmelidir. Gazların, besi ortamının, asit veya bazların, köpük önleyici ajanların, vb. fermentörlere rutin ekleme işlemlerinde, mümkün yerlerde, hat- içi sterilizasyon filtreleri kullanılmalıdır.

52. Fermentörlere ve diğer tanklara maddelerin veya kültürlerin ilavesi ve örnek alınması, bulaşmayı önlemek için, dikkatle kontrol edilen koşullar altında yapılmalıdır. Ekleme veya örnek alma işlemi gerçekleşeceğinde, tankların doğru şekilde bağlandığından emin olmak için, bu hususa itina gösterilmelidir.

53. Bazı üretim proseslerinin (örn. fermantasyon) sürekli olarak izlenmesi gerekebilir. Bu tür veriler seri kaydının bir parçası olmalıdır. Sürekli kültür kullanıldığında, bu tip üretim metodundan doğan kalite kontrol gereksinimlerine özel bir önem verilmelidir.

54. Ürünlerin santrifüjü veya karıştırılması aerosol oluşumuna neden olabilir ve çapraz bulaşmayı en aza indirmek için bu tür işlemlerin sınırlanmış (muhafazalı) sistemlerde yapılması gereklidir.

55. Kazara dökülmeler, özellikle canlı organizmaların saçılması, hızla ve emniyetli biçimde çözümlenmelidir. Her bir organizma veya ilgili organizma grupları için valide edilmiş dekontaminasyon tedbirleri bulunmalıdır. Tek bir bakteri türünün farklı suşlarının veya çok benzer virüslerin söz konusu olması durumunda, karşılaştıkları ajan(lar)a karşı dirençlerinin belirgin biçimde değişkenlik gösterdiğini kabul etmek için bir sebep olmadığı müddetçe, dekontaminasyon prosesi bir temsil edici suşla valide edilebilir.

56. Üretim ve kontrol materyalleri, evraklar da dâhil, saçılma veya aerosoller vasıtasıyla açık biçimde kontamine olmuşsa veya potansiyel olarak tehlikeli organizmalar işin içindeyse, uygun biçimde dezenfekte edilmeli veya bilgi dışarıya başka yollarla aktarılmalıdır.

57. Sterilizasyon, dezenfeksiyon, virüs uzaklaştırma veya inaktivasyon için kullanılan metotlar valide edilmelidir[29].

58. İmalat sırasında, virüs inaktivasyonu veya uzaklaştırma işleminin yapıldığı durumlarda, işlem görmüş ürünlerin işlem görmemiş ürünler ile tekrar bulaşma riskini önleyecek tedbirler alınmalıdır.

59. Bir reaktifin eklenmesiyle inaktive edilen ürünlerde (örn. aşı üretimi sürecindeki mikroorganizmalar), proses, canlı organizmaların tamamen inaktive olduğunu garanti etmelidir. Kültür ile inaktivasyon ajanının titiz biçimde karıştırılmasına ilave olarak, canlı kültüre maruz kalan ürünün temas ettiği tüm yüzeylere erişmeye ve gerektiğinde, ikinci bir kazana yapılan transfer işlemine özen gösterilmelidir.

60. Kromatografi için çok çeşitli ekipmanlar kullanılmaktadır. Kampanya üretim ve çok ürünlü çevrelerde kullanıldığında; matrislere, yuvalara ve ilişkili donanımlara yönelik kontrol stratejisi tasarlanırken kalite risk yönetimi prensipleri kullanılmalıdır.

Aynı matrisin farklı proses aşamalarında tekraren kullanımı istenmemektedir. Kolonların kabul kriterleri, çalışma koşulları, rejenerasyon metotları, kullanım ömürleri, sanitize veya sterilize edilme metotları tanımlanmalıdır.

61. Tıbbi ürünlerin üretiminde iyonize edici radyasyonun kullanıldığı durumlarda, ileri

---

[29] Bk. EMA CHMP Kılavuzları.

yönlendirmeler için Ek-12'e başvurulmalıdır.

62. Bitmiş ürünlerin veya yarı mamullerin özel bir risk arz ettiği durumlarda, dolum sonrası kapların bütünlüğünü ve kapanmasını garanti edecek bir sistem ve herhangi bir sızıntı veya dökülmeyle başa çıkmak için prosedürler bulunmalıdır.

63. Canlı biyolojik ajanları içeren kaplarla yapılan işlemler, diğer ürünlerin kontaminasyonunu veya canlı ajanların çalışma ortamına veya dış çevreye çıkmasını önleyecek biçimde gerçekleştirilmelidir. Bu risk değerlendirmesi, bu tür organizmaların canlılığını muhafaza etme yeteneğini ve biyolojik sınıflandırmasını hesaba katmalıdır.

64. Hastaya özel ürünlerdeki veya içeriklerde genetik mühendislik kullanımını belirten primer kap ve sekonder ambalaj üzerindeki herhangi bir özel metin de dâhil olmak üzere, etiketlerin hazırlanmasına, basımına, depolanmasına ve tatbikine özen gösterilmelidir. Otolog kullanımlı ürünlerde, tekil hasta tanımlayıcısı ve "yalnızca otolog kullanım için" ibaresi bitişik etikette belirtilmelidir.

65. Etiketlerin çok düşük saklama sıcaklıklarındaki uygunluğu -bu tür sıcaklıkların kullanıldığı durumlarda- doğrulanmalıdır.

66. Ürün kalitesini etkileyen donör ve/veya hayvan sağlığı bilgisi tedarik sonrası erişilebilir hale geliyorsa, bu durum geri çekme prosedürlerinde göz önünde tutulmalıdır.

KALİTE KONTROL

67. Biyolojik tıbbi ürünlerin kalitesinin sürekliliğinden emin olunmasında in-proses kontroller, konvansiyonel ürünlerde olduğundan daha büyük öneme sahiptir. İn-proses kontrol testleri, bitmiş ürünün kalitesi açısından önemli olan koşulları kontrol altında tutmak için, uygun üretim aşamalarında gerçekleştirilmelidir.

68. Yarı mamullerin uzun süreler boyunca saklanabildiği durumlarda (günlerce, haftalarca veya daha uzun), devam eden stabilite programlarına, maksimum in-proses süresi boyunca bekletilmiş materyallerden imal edilen bitmiş ürün serilerinin dâhil edilmesine dikkat edilmelidir.

69. Belirli tipteki hücreler (örn. İTTÜ'lerde kullanılan otolog hücreler) kısıtlı miktarlarda mevcut olabilir ve ruhsat dosyası veya klinik araştırma izninde müsaade edildiğinde, uyarlanmış bir test ve numune saklama stratejisi geliştirilip dokümante edilebilir.

70. Hücre bazlı İTTÜ'lerdeki sterilite testleri, bakteri ve mantar kontaminasyonun bulunmadığına dair kanıt sağlamak için antibiyotik içermeyen hücre kültürlerinde veya hücre bankalarında gerçekleştirilmelidir ve gerekli durumlarda zor gelişen organizmaların tespitine olanak vermelidir.

71. Tüm bitmiş ürün kalite kontrol testlerinin tamamlanmasından önce (örn. sterilite testi) seri sertifikasyonu gereken kısa raf ömrüne sahip ürünler için, uygun bir kontrol stratejisi mevcut olmalıdır. Bu tür kontroller, pekiştirilmiş ürün ve proses performans kavrayışı üzerine kurulmalı ve girdi materyallerinin kontrollerini ve özelliklerini hesaba katmalıdır. Üretim ve analitik verilerin değerlendirilmesinde yer alan farklı personelin sorumluluklarını da içerecek biçimde bütün bir serbest bırakma prosedürünün tam ve detaylı tanımı temel önemdedir. Kayıtların trend değerlendirmesine izin verecek şekilde saklanması da dâhil, kalite güvence sisteminin etkinliğinin sürekli bir değerlendirmesi mevcut olmalıdır. Ürünün raf ömrünün kısa olmasından dolayı bitmiş ürün testlerinin mümkün olmadığı durumlarda, seri sertifikasyonuna olanak vermek için eşdeğer verilerin elde edilmesine yönelik alternatif metotlar düşünülmelidir (örn. hızlı mikrobiyolojik metotlar). Seri sertifikasyonu ve serbest bırakma prosedürü iki veya daha çok aşamada uygulanabilir – tüm proses sonu analitik test sonuçlarının hazır olmasından önce ve sonra:

a) Üretim koşullarını, normal prosedürlerden tüm sapmaları ve gözden geçirme için mevcut olan analitik sonuçlar ile Mesul Müdür tarafından yapılan şartlı sertifikasyonu kapsayacak biçimde üretim seri kayıtlarının ve (mevcut olduğunda) çevre izlem sonuçlarının tayin edilen kişi(ler)ce değerlendirilmesi.

b) Bitmiş ürünün dağıtımı öncesinde, Mesul Müdür tarafından bitmiş ürünün sertifikasyonu için nihai analitik testlerin ve mevcut olan diğer bilgilerin değerlendirilmesi.

c) Ürünün sevkiyatı sonrası spesifikasyon dışı sonuçlar elde edildiğinde, alınması gereken önlemleri (klinik ekiple irtibat dâhil) tarif eden bir prosedür mevcut olmalıdır. Bu tür olaylar tam olarak araştırılmalı ve tekrarı önlemek için alınan ilgili düzeltici ve önleyici aksiyonlar belgelendirilmelidir.

Sevkiyat sonrası tatminkâr olmayan sonuçlar elde edildiğinde, Mesul Müdür tarafından alınacak bu önlemler bir prosedürle tanımlanmalıdır.

KISIM B. SEÇİLMİŞ ÜRÜN TİPLERİNE YÖNELİK SPESİFİK REHBER

B1. HAYVAN KAYNAKLI ÜRÜNLER

Bu rehber, kesimhane gibi kuruluşlardan gelen materyallerin dâhil olduğu hayvansal maddelere uygulanır. Tedarik zincirleri yayılmış ve karmaşık olabildiğinden, kalite risk yönetimi prensiplerine dayanan kontrollerin uygulanması gereklidir. Ayrıca, belirli aşamalarda yapılacak spesifik test gereksinimi dâhil, uygun farmakope monograf gerekliliklerine bakınız. Tedarik zinciri izlenebilirliğini[30] göstermek ve tedarik zincirindeki paydaşların görevlerini açıklamak için, tipik olarak yeterince detaylı ve güncel bir proses haritasını da içeren, dokümantasyon mevcut olmalıdır.

1. İnsan sağlığını ilgilendiren hayvan hastalıkları için izleme programları bulunmalıdır. Organizasyonlar, kendi risk ve azaltma faktörlerinin değerlendirme verilerini derlerken, güvenilir kaynakların ulusal hastalık prevalansı ve kontrol önlemleri hakkındaki raporlarını göz önünde bulundurmalıdır. Bu tür organizasyonlar, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü'nü (OIE, Office International des Epizooties[31]) de kapsar. Bu izlem programı, ulusal ve mahallî seviyedeki sağlık izlemi ve kontrol program(lar)ı bilgileri ile desteklenmelidir– bu sonuncusu (kontrol programlarına ait bilgi), hayvanların alındığı kaynakları (örn. çiftlik veya besleme yeri) ve kesimhanelere sevkiyat sırasında mevcut olan kontrol önlemlerini içerir.

2. Hayvan dokularının tedarikinde kesimhanelerin kullanıldığı durumlarda, bunların sıkı standartlara uygun çalıştıkları gösterilmelidir. Gıda, güvenilirlik, kalite ve hayvan ve bitki sağlığı mevzuatı gerekliliklerine uyumu denetleyen ulusal düzenleyici yapıların[32] raporları dikkate alınmalıdır.

3. Farmasötik hammaddeler için kesimhaneler gibi kuruluşlardaki kontrol önlemleri, tatmin edici bir operatör eğitimi, materyal izlenebilirliği, kontrol ve tutarlılık seviyesi sağlamak amacıyla kalite yönetim sisteminin uygun bileşenlerini içermelidir. Bu önlemler İİU Kılavuzu dışındaki kaynaklardan alınabilir, ancak eşdeğer kontrol seviyelerini sağladıkları gösterilmelidir.

4. Materyallerin kalitesini etkileyebilen müdahaleleri önleyen veya en azından bu tür aktiviteler için üretim ve tedarik zinciri boyunca materyallerin ilerleme sürecinde kanıt sağlayan, materyallere yönelik kontrol önlemleri mevcut olmalıdır. Bu, materyallerin; ilk toplama, kısmî ve nihai saflaştırma tesisleri, depolar, aktarma merkezleri, konsolidatörler ve komisyoncular arasındaki hareketlerini de kapsar. Bu tür düzenlemelerin detayları izlenebilirlik sistemi dâhilinde kaydedilmeli ve herhangi bir ihlal kaydedilmeli, araştırılmalı ve aksiyon alınmalıdır.

5. Farklı üretim aşamalarındaki materyale yönelik kontrollere riayet edildiğini doğrulayan, düzenli hammadde tedarikçisi denetimleri yerine getirilmelidir. Sorunlar önem derecelerine uygun derinlikte incelenmeli ve dokümantasyon eksiksiz mevcut olmalıdır. Etkin düzeltici ve önleyici aksiyon alındığını garanti edecek sistemler bulunmalıdır.

---

[30] Bk. GMP Kılavuzu Bölüm 5.

[31] http://www.oie.int./en

[32] Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı.

6. Ksenojenik hücre-bazlı tıbbi ürünlerin üretimine yönelik olan hücreler, dokular ve organlar yalnızca kafeste ve özellikle bu amaç için yetiştirilen (bariyer sistemli tesis) hayvanlardan sağlanmalı ve hiçbir durumda vahşi hayvanlardan veya kesimhanelerden gelen hücreler, dokular ve organlar kullanılmamalıdır. Aynı şekilde, öncül hayvanların dokuları da kullanılmamalıdır. Hayvanların sağlık durumları izlenmeli ve dokümante edilmelidir.

7. Ksenojenik hücre tedavi ürünleri için, hayvan hücrelerinin temini ve test edilmesiyle ilgili uygun rehberler takip edilmelidir[33].

B.2 ALLERJEN ÜRÜNLER

Materyaller doğal kaynaklardan ekstraksiyon yoluyla veya rekombinant DNA teknolojisi ile üretilebilirler**.**

1. Kaynak materyaller, tedariklerinde tutarlılığı sağlamak amacıyla yeterli detayda tanımlanmalıdır, örn. yaygın ve bilimsel adı, menşei, doğası, kontaminant limitleri, toplama metotları. Hayvanlardan elde edilen materyaller sağlıklı kaynaklardan olmalıdır. Allerjenlerin ekstraksiyonunda kullanılan koloniler için (örn. akarlar, hayvanlar) uygun biyogüvenlik kontrolleri bulunmalıdır. Allerjen, bozulmayı minimize etmek için, tanımlı koşullarda saklanmalıdır.

2. Ön-muamele, ekstraksiyon, filtrasyon, diyaliz, yoğunlaştırma veya dondurarak kurutma basamakları dâhil, üretim proses basamakları detaylı olarak tarif edilmeli ve valide edilmelidir.

3. Modifiye edilmiş allerjen ekstraktlarının (örn. allergoidler, konjugatlar) üretimi için kullanılan modifikasyon prosesleri tarif edilmelidir. Üretim prosesindeki yarı mamuller tanımlanmalı ve kontrol edilmelidir.

4. Allerjen ekstrakt karışımları, tek kaynak materyalden alınan tekil ekstraktlardan hazırlanmalıdır. Her bir ekstrakt bir etkin madde olarak değerlendirilmelidir.

B.3 HAYVAN ANTİSERUM ÜRÜNLERİ

1. Kalite, tutarlılık ve dış ajanlardan temiz olduklarını garanti etmek için biyolojik kaynaklı antijenlerin kontrolüne özel dikkat sarf edilmelidir. Kaynak hayvanlara bağışıklık kazandırmakta kullanılan materyallerin hazırlanması (örn. antijenler, hapten taşıyıcılar, adjuvanlar, stabililize edici ajanlar), immünizasyondan hemen önce bu tür materyalin depolanması dokümante edilmiş prosedürlere uygun olmalıdır.

2. İmmünizasyon, test için kan alımı ve hasat için kan alımı takvimleri, klinik araştırma izni veya ruhsat dosyasında onaylanan bilgilerle uyumlu olmalıdır.

3. Antikor alt fragmanlarının (örn. Fab veya F(ab')2) hazırlanması ve daha ileri modifikasyonlar için gereken üretim koşulları valide edilmiş ve onaylanmış parametrelere uygun olmalıdır. Bu tür enzimlerin birtakım farklı bileşenlerden oluşması durumunda, tutarlılıkları garanti edilmelidir.

B.4 AŞILAR

1. Yumurtaların kullanıldığı durumlarda, yumurtaların üretiminde kullanılan tüm kaynak sürülerin sağlık durumları (belirli patojenlerden temiz veya sağlıklı sürüler) güvenceye alınmalıdır.

2. Yarı mamullerin saklanmasında kullanılan kapların bütünlüğü ve bekletme süreleri valide edilmelidir.

---

[33] Bk. Ksenojenik hücre bazlı tıbbi ürünler hakkındaki EMA Kılavuzu.

3. İnaktive ürünleri içeren kazanlar, canlı biyolojik ajanları barındıran alanlarda açılmamalı veya numune alınmamalıdır.

4. Yarı mamul veya bitmiş ürünün formülasyonu esnasında etkin maddelerin, adjuvanların ve yardımcı maddelerin eklenme sırası, üretim talimatları veya seri kaydıyla uyumlu olmalıdır.

5. Üretim veya test işlemlerinde daha yüksek biyolojik güvenlik seviyesine sahip organizmaların (örn. pandemik aşı suşları) kullanılacağı durumlarda, uygun muhafaza/sınırlama düzenlemeleri mevcut olmalıdır. Bu tür düzenlemeler ilgili ulusal otorite(ler)den alınmalı ve kanıt olarak onay dokümanları elde tutulmalıdır.

B.5 REKOMBİNANT ÜRÜNLER

1. Prosesin kabul edilebilir seviyelere indirebileceği tanımlı bir safsızlık aralığında, tutarlı bir ürün sağlamak için hücre büyümesi, protein ekspresyonu ve saflaştırma sırasındaki proses koşulu valide edilmiş parametreler dahilinde tutulmalıdır. Üretimde kullanılan hücre türü, virüslerden uzak olduğunu garanti etmek için artırılmış önlemlerin alınmasını gerektirebilir. Birden fazla hasatın yer aldığı üretimde, sürekli yetiştirme periyodu tanımlı aralıklar dâhilinde olmalıdır.

2. İstenmeyen konak hücre proteinlerinin, nükleik asitlerin, karbonhidratların, virüslerin ve diğer safsızlıkların uzaklaştırılmasını amaçlayan saflaştırma prosesleri valide edilmiş limitler dâhilinde bulunmalıdır.

B.6 MONOKLONAL ANTİKOR ÜRÜNLERİ

1. Monoklonal antikorlar; fare hibridomalarından, insan hibridomalarından veya rekombinant DNA teknolojisiyle üretilebilirler. Ürünün güvenilirlik ve kalitesini güvence altına almak için, hibridoma / hücre hattı oluşturulmasında kullanılan farklı kaynak hücrelere (besleyici hücreler dâhil) ve materyallere uygun, kontrol önlemleri devrede olmalıdır. Bunların onaylı limitlerde olduğu doğrulanmalıdır. Virüslerden temiz olunmasına özel önem verilmelidir. Uygunluğu göstermek için, aynı üretim teknoloji platformuyla üretilen ürünlerden elde edilen verilerin kabul edilebildiği bilinmelidir.

2. Bir üretim döngüsü sonunda kriterler izlenmeli ve erken sonlanan üretim döngüsünde bunların onaylı limitler dâhilinde oldukları doğrulanmalıdır.

3. Antikor alt-fragmanlarının hazırlanması (örn. Fab veya F(ab')2, seFv) ve diğer ileri modifikasyonlar (radyo-işaretleme, konjugasyon, kimyasal bağlama) için üretim koşulları, valide edilmiş parametrelere uygun olmalıdır.

B.7 TRANSGENİK HAYVAN ÜRÜNLERİ

Transgenik bir kaynaktan çıkan başlangıç maddelerinin tutarlılığı, normalde transgenik olmayan biyoteknolojik kaynaklar için olandan daha problemli olma eğilimindedir. Bunun sonucu olarak her bakımdan seriler arası ürün tutarlılığının ortaya konması için artırılmış bir gereklilik mevcuttur.

1. Toplama ve saflaştırma amacıyla vücut sıvılarına ekpresse edilebilen (örn. süt) biyolojik tıbbi ürünlerin üretilmesi için çok çeşitli türler kullanılabilir. Hayvanlar açık biçimde ve benzersiz olarak tanımlanmalı ve birincil işaretin kaybolma durumunda yedek düzenlemeler devreye sokulmalıdır.

2. Hayvanların barındırma ve bakımıyla ilgili düzenlemeler, patojenik ve zoonotik ajanlara maruziyetlerini en aza indirecek biçimde tanımlanmalıdır. Dış ortamı korumak için gerekli önlemler tesis edilmelidir. Bir sağlık-izlem programı oluşturulmalı ve tüm sonuçlar dokümante edilmelidir. Herhangi bir olay araştırılmalı ve bunun, hayvanın idamesi ile ürünün önceki serileri üzerindeki etkisi belirlenmelidir. Hayvanların tedavisinde kullanılan terapötik ürünlerin, ürünü kontamine etmediğini güvence altına alacak tedbirler alınmalıdır.

3. Öncül hayvanların soy kütüğü üretim hayvanlarına kadar dokümante edilmelidir. Tek bir genetik öncül hayvandan bir transgenik hat elde edileceğinden, farklı transgenik hatlara ait materyaller

karıştırılmamalıdır.

4. Ürünün hasat edildiği koşullar, ruhsat dosyası veya klinik araştırma iznindeki koşullara uygun olmalıdır. Hasat takvimi ve hayvanların üretimden uzaklaştırılabileceği koşullar onaylı prosedürlere ve kabul limitlerine göre gerçekleştirilmelidir.

B.8 TRANSGENİK BİTKİ ÜRÜNLERİ

Transgenik bir kaynaktan çıkan başlangıç maddelerinin tutarlılığı, normalde transgenik olmayan biyoteknolojik kaynaklar için olandan daha problemli olma eğilimindedir. Bunun sonucu olarak her bakımdan seriler arası ürün tutarlılığının ortaya konması için artırılmış bir gereklilik mevcuttur.

1. Transgenik ana ve çalışma bankalarının yabancı bitki materyalleri ve ilgili harici ajanlar ile kontaminasyonunu önlemek için Kısım A'da verilenlere ilave olarak ek önlemler gerekebilir. Tanımlı jenerasyon sayıları dâhilinde gen stabilitesi izlenmelidir.

2. Bitkiler açıkça ve benzersiz olarak tanımlanmalı, mahsuller arası verimin tutarlılığını temin etmek için sağlık durumu dâhil, mahsul genelinde kilit bitki özelliklerinin varlığı, yetiştirme süreci boyunca tanımlı aralıklarla doğrulanmalıdır.

3. Mahsullerin korunması için güvenlik düzenlemeleri tanımlanmalı, mümkün durumlarda bunlar, mikrobiyolojik ajanlarla kontaminasyon ve ilgili olmayan bitkilerle çapraz bulaşma maruziyetini en aza indirecek biçimde olmalıdır. Pestisit ve gübre gibi materyallerin ürünü kontamine etmesini önleyecek önlemler mevcut olmalıdır. Bir izlem programı oluşturulmalı ve tüm sonuçlar dokümante edilmelidir. Herhangi bir olay araştırılmalı ve bunun, üretim programındaki mahsulün idamesi üzerindeki etkisi belirlenmelidir.

4. Bitkinin üretimden uzaklaştırılabileceği koşullar tanımlanmalıdır. Saflaştırma prosesini aksatabilecek materyaller için (örn. konak proteinleri) kabul limitleri konulmalıdır. Sonuçların onaylı limitler dâhilinde olduğu doğrulanmalıdır.

5. Kalite özelliklerini ve rekombinant proteinlerin verimini etkileyebilecek çevresel koşullar (sıcaklık, yağmur), ekim zamanından başlayarak yetiştirme, hasat ve hasat edilmiş materyallerin geçici depolanması boyunca dokümante edilmelidir. Bu tür kriterlerin oluşturulmasında, "Bitkisel Kökenli Başlangıç Maddelerine dair İyi Tarım ve Toplama Uygulamaları"[34] gibi dokümanlardaki prensipler dikkate alınmalıdır.

B.9 GEN TEDAVİSİ ÜRÜNLERİ[35]

Potansiyel olarak 2 tür GT ürünü (vektörler ve genetiği değiştirilmiş hücreler) vardır ve her ikisi de bu kısımdaki rehberliğin kapsamındadır. Hücre bazlı GT ürünleri için B10 kısmındaki rehberliğin bazı yönleri tatbik edilebilir.

1. Gen tedavisi ürünlerinin imalatında kullanılan hücreler, insanlardan (otolog veya allojenik) ya da hayvanlardan (ksenojenik) elde edildiğinden, harici ajanlarla potansiyel bir kontaminasyon riski bulunmaktadır. Enfekte donörlerden elde edilen otolog materyallerin ayrımına özel dikkat sarf edilmelidir. Bu tür başlangıç maddelerinin, kriyoprotektanların, kültür vasatının, hücrelerin ve vektörlerin kontrol ve test önlemlerinin sağlamlığı, kalite risk yönetimi prensiplerine dayandırılmalı ve ruhsat dosyası veya klinik araştırma izniyle aynı doğrultuda olmalıdır. Viral vektör üretiminde kullanılan kurulu hücre hatları ile bunların kontrol ve test önlemleri, benzer olarak, kalite risk yönetimi prensiplerine dayandırılmalıdır. İlgili olduğunda, virüs tohum lotları ve hücre bankası sistemleri kullanılmalıdır.

---

[34] İyi Tarım Uygulamaları Hakkında Yönetmelik ile EMA ve WHO dokümanları.

[35] Gen tedavisi tıbbi ürünleri Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Bölüm IV'te tanımlanmıştır.

2. Potansiyel safsızlıkların, harici ajanların ve çapraz bulaşmaların çeşitliliği üzerinde etkisi olan genetik materyalin doğası, vektörün tipi (viral veya non-viral) ve hücrelerin türü gibi faktörler, riski azaltmak için, kapsamlı bir stratejinin geliştirilmesinin bir parçası olarak dikkate alınmalıdır. Bu strateji; proses tasarımı, üretim ve depolama tesisleri ile ekipmanları, temizlik ve dekontaminasyon prosedürleri, ambalajlama, etiketleme ve dağıtım için bir dayanak olarak kullanılmalıdır.

3. Gen tedavisi tıbbi ürünlerinin üretimi ve test edilmesi, bitmiş ürünün güvenilirliği ve kalitesiyle ilgili özel konular ile alıcılar ve personel için emniyet konularını gündeme getirmektedir. Operatör, çevre ve hasta emniyeti için risk bazlı bir yaklaşım kullanılmalı ve biyolojik tehlike sınıfını baz alan kontroller devreye alınmalıdır. Mevzuatta yer verilen yerel ve uygulanabilir durumlarda uluslararası güvenlik tedbirleri tatbik edilmelidir.

4. Personel (kalite kontrol ve bakım görevlileri dâhil) ve materyal akışları -depolama ve test işlemleri için olanlar dâhil (örn. başlangıç maddeleri, in-proses ve bitmiş ürün numuneleri ile çevre izlem numuneleri)- mümkün olduğunda tek yönlü akıştan yararlanarak, kalite risk yönetimi prensipleri temelinde kontrol edilmelidir. Bu yaklaşım, farklı genetiği değiştirilmiş organizmaları içeren alanlar ve genetiği değiştirilmemiş organizmaları içeren alanlar arasındaki hareketi hesaba katmalıdır.

5. Uğraşılan organizmaların çeşitliliği için gerekli olan herhangi bir özel temizlik veya dekontaminasyon metodu, tesislerin ve ekipmanların tasarımında dikkate alınmalıdır. Mümkün olduğunda çevre izlem programı, üretilen spesifik organizmaların varlığını tespit eden metotların eklenmesiyle takviye edilmelidir.

6. Replikasyonu sınırlı vektörlerin kullanıldığı durumlarda, replikasyon yeteneğine sahip rekombinant vektörlerin oluşumuna yol açabilen vahşi-tip virüslerin sürece dâhil olmasını önlemek için önlemler bulunmalıdır.

7. Canlı organizmaların kazara açığa çıktığı durumların üstesinden gelmek için bir acil durum planı bulunmalıdır. Bu plan; muhafaza sistemi, operatörlerin korunması, temizlik, dekontaminasyon ve kullanıma güvenli dönüş konularına dair metotlardan ve prosedürlerden bahsetmelidir. Etkilenen alandaki yarı mamuller ve diğer ürünler üzerindeki etkinin bir değerlendirmesi yapılmalıdır.

8. Viral vektörlerin üretim tesisleri diğer alanlardan özel tedbirler ile ayrılmalıdır. Ayrım için yapılan düzenlemelerin etkinliği gösterilmelidir. Mümkün durumlarda kapalı sistemler kullanılmalı, numune toplama girişleri ve transferler viral materyalin açığa çıkmasını önlemelidir.

9. Aynı alanda farklı viral gen tedavisi vektörlerinin eşzamanlı üretimi kabul edilebilir değildir. Aynı alanda non-viral vektörlerin eşzamanlı üretimi, kalite risk yönetimi prensipleri temelinde kontrol edilmelidir. Kampanyalar arası geçiş prosedürlerinin etkin olduğu gösterilmelidir.

10. Başlangıç maddesinden (plazmidler, ilgi konusu gen ve düzenleyici diziler, hücre bankaları ve viral ya da non-viral vektör stoku) bitmiş ürüne dek, ürünlerin izlenebilirliğini güvence altına almak için vektörlerin ve genetiği değiştirilmiş hücrelerin üretimine dair yeterli detayda bir tanımlama mevcut olmalıdır.

11. GDO içeren ve/veya GDO'dan meydana gelen ürünlerin sevkiyatı, ilgili mevzuata uygun olmalıdır.

12. Alıcı hücrelerine ex-vivo gen transferinde aşağıdaki değerlendirmeler uygulanır:

a) Bu işlemler, uygun muhafaza/sınırlama düzenlemelerin bulunduğu, bu tür aktiviteler için tahsis edilmiş tesislerde gerçekleştirilir.

b) Farklı hastaların hücreleri arasında çapraz bulaşma ve karışma potansiyelini en aza indirmek için önlemler (Kısım A'nın 10. paragrafında çerçevesi verilen değerlendirmeler dâhil) gereklidir. Bu önlemler, valide edilmiş temizlik prosedürlerinin kullanımını da kapsamalıdır. Farklı viral vektörlerin eşzamanlı kullanımı kalite risk yönetimi prensiplerine dayanan kontrollere konu olmalıdır. Bazı viral vektörler (örn. Retro- veya Lenti- virüsler), replikasyon yeteneğine sahip kontamine edici vektör barındırmadıkları gösterilene kadar, genetiği değiştirilmiş hücrelerin üretim prosesinde kullanılamazlar.

c) İzlenebilirlik gereklilikleri devam ettirilmelidir. Hücre kaynağından bitmiş ürün kabına/kaplarına kadar, bir serinin açık bir tanımı bulunmalıdır.

d) Gen gönderimi için biyolojik olmayan vasıtalardan yararlanan ürünlerde, bu ürünlerin fiziko- kimyasal özellikleri belgelendirilmeli ve test edilmelidir.

B.10 SOMATİK VE KSENOJENİK HÜCRE TEDAVİSİ ÜRÜNLERİ İLE DOKU MÜHENDİSLİĞİ ÜRÜNLERİ[36]

GT ürünleri olarak sınıflandırılmayan genetiği değiştirilmiş hücre bazlı ürünler için B9 kısmındaki rehberliğin bazı yönleri uygulanabilir.

1. Ek maddelerin (hücresel ürünler, biyo-moleküller, biyo-materyaller, doku iskeleleri, matrisler gibi) kullanımı, mevcut olduklarında, izinli kaynaklardan (ruhsatlı tıbbi ürünler veya uygunluk değerlendirme prosedüründen[37] geçmiş tıbbi cihazlar) yapılmalıdır.

2. Cihazların, özel yapım cihazlar dâhil, ürünlerin parçası olarak birleştirildiği durumlarda:

a) İTTÜ imalatı sırasında tıbbi cihazın özelliklerinde meydana gelecek bozulmanın önlenmesi için tıbbi ürün imalatçısı ile tıbbi cihaz üreticisi arasında, tıbbi cihaz hakkında yeteri kadar bilgi içeren yazılı bir sözleşme olmalıdır. Bu sözleşme, tıbbi cihaz için öngörülen değişimleri kontrol etmeye yönelik gerekliliği de içermelidir.

b) Teknik sözleşme aynı zamanda, tıbbi cihazın üretimindeki sapmalar hakkında bilgi alışverişini şart koşmalıdır.

3. Somatik hücreler, insanlardan (otolog veya allojenik) ya da hayvanlardan (ksenojenik) elde edildiği için, harici ajanlarla potansiyel bir kontaminasyon riski vardır. Enfekte donörlerden elde edilen veya hücre havuzuyla ilişkili otolog materyallerin ayrımı için özel tedbirler alınmalıdır. Bu kaynak materyaller için devrede olan kontrol ve test önlemlerinin sağlamlığı garanti edilmelidir. Dokuların ve hücrelerin toplandığı hayvanlar, ilgili kılavuzlarda[38] tanımlanan ilkeler doğrultusunda yetiştirilmeli ve işleme sokulmalıdır.

4. Bütün kriyoprezervasyon aşamalarındaki özel gerekliliklere, örneğin donma veya çözme sırasında meydana gelen sıcaklık değişim hızına, büyük dikkat gösterilmelidir. Depolama haznesinin tipi, yerleştirme ve çıkarma prosesi çapraz bulaşmayı en aza indirmeli, ürünlerin kalitesini muhafaza etmeli ve doğru bir şekilde çıkarılmalarını kolaylaştırmalıdır. Pozitif serolojik markerlere sahip ürünlerin güvenli olarak taşınması ve depolanması için dokümante edilmiş prosedürler bulunmalıdır.

5. Bakteri ve mantar kontaminasyonu bulunmadığına dair kanıt sağlamak için antibiyotik içermeyen hücre kültürlerinde veya hücre bankalarında sterilite testi yapılmalı ve bu test zor gelişen organizmaların tespitini de gözetmelidir.

6. İlgili olduğunda, ileri tetkiklere olanak sağlayacak yeteri miktarda referans ve saklama numunesi ile birlikte bir stabilite izleme programı yürütülmelidir.

---

[36] Somatik hücre tedavisi tıbbi ürünlerine ait tanımlama Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Bölüm IV'te, doku mühendisliği ürünleri için ise 1394/2007/EC regülasyonu Madde 2'de yer almaktadır.

[37] "CE" işaretli.

[38] Bk. EMA CHMP Kılavuzları.

EK 2 SÖZLÜK

Sadece Ek 2'de kullanılan ve ilave açıklama gerektiren terimler dâhil edilmiştir. Mevzuatta daha önceden mevcut tanımlar, sadece çapraz referansla ilişkilendirilmiştir.

Adjuvan: Bir antijene karşı immün yanıtı arttıran kimyasal veya biyolojik madde.

Alan: Ortak hava işleme ünitesine sahip, bir veya birden çok ürünün üretimi ile ilişkili, bir bina içerisindeki spesifik odalar dizisi.

Allergoid: IgE reaktivitesini azaltmak için kimyasal olarak modifiye edilmiş allerjenler.

Ana Hücre Bankası (AHB): Genellikle seçili bir hücre klonundan tanımlı koşullar altında hazırlanan, birçok kaba bölünen ve tanımlı koşullarda saklanan, tek bir hücre havuzunun bir bölümü.

Ana Virüs Tohumu (AVT): Üstteki tanımın virüsler için olan şeklidir.

Ana Transgenik Bankası: Üstteki tanımın transgenik bitki ve hayvanlar için olan şeklidir.

Antijen: Spesifik immün yanıt indükleme kapasitesine sahip maddeler (ör: toksinler, yabancı proteinler, bakteriler, doku hücreleri)

Antikor: B-lenfositleri tarafından üretilen ve spesifik antijenlere bağlanan proteinler. Antikorlar, üretim yöntemlerindeki temel farklılıklara dayalı olarak 2 ana türe ayrılırlar:

Monoklonal antikorlar (MAb): Tek bir lenfosit klonundan veya rekombinant teknoloji ile elde edilen ve tek bir epitopa bağlanan homojen antikor popülasyonu.

Polikolonal antikorlar: Bir dizi lenfosit klonundan türeyen, insan ve hayvanlarda, en yabancı moleküllerin üzerindeki epitoplara cevap olarak üretilen antikorlar.

Besleyici hücreler: Pluripotent kök hücre kültürlerini devam ettirebilmek için birlikte kültür edildikleri hücreler. İnsan embriyonik kök hücre kültürleri için tipik besleyici katmanlar, bölünmelerini engellemek amacıyla işlenmiş fare embriyonik fibroblast hücreleri (MEFs) veya insan embriyonik fibroblast hücrelerini içerir.

Birincil Hücre Lotu: Sınırlı sayıda uygulama için, yeterli sayıya ulaşmak amacıyla asgari olarak büyütülmüş primer hücre havuzu.

Biyogüvenlik seviyesi (BSL): Organizmaları güvenli olarak işleyebilmek için gerekli olan, BSL1'den (en düşük risk, insanda hastalığa neden olması beklenmeyen) BSL4'e (en yüksek risk, ciddi hastalığa neden olan, yayılması muhtemel ve etkin profilaksi veya tedavisi mevcut olmayan) kadar uzanan koruma koşulları.

Biyolojik tıbbi ürün: Biyolojik tıbbi ürün, etkin maddesi biyolojik madde olan bir üründür. Biyolojik bir madde, niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için, imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimyasal, biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da ekstre edilmiş bir maddedir[39].

---

[39] Bk. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği, Ek-1, Madde 3.2.1.1(b).

Biyoyük: Hammaddeler, besiyeri, biyolojik maddeler, yarı mamul veya ürünlerdeki mikro organizmaların seviyesi ve türü (ör: mahzurlu veya değil). Spesifikasyonlardaki seviye ve/veya tür aşıldığında kontaminasyon olarak kabul edilir.

Çalışma Hücre Bankası (ÇHB): Stabilitesi ve üretim için kullanılabilirliği sağlanacak biçimde saklanan bir ana hücre bankasından elde edilen, belirli sayıda kaba eşit olarak dağıtılan, homojen mikroorganizma veya hücre havuzu.

Çalışma Virüs Tohumu (ÇVT): Üstteki tanımın virüsler için olan şeklidir.

Çalışma Transgenik Bankası: Üstteki tanımın transgenik bitki ve hayvanlar için olan şeklidir.

Çok ürünlü tesis: Eşzamanlı veya kampanya usulüyle bir dizi biyolojik etkin madde ve tıbbi ürün üretilen ve ekipman dizisi/dizileri spesifik maddelere veya ürünlere dedike olan veya olmayan tesis.

Doku iskelesi (Scaffold): Hücre ve/veya biyoaktif moleküllerin göçünü, bağlanmasını veya taşınmasını kolaylaştıran veya yapı sağlayan destek, taşıma aracı veya matriks.

Ex-vivo: Prosedürlerin canlı bedeni dışındaki doku veya hücrelere uygulanması ve canlı bedene geri verilmesi durumu.

Fermentör: Hücre hatları (memeli) için fermentör terimi biyoreaktör olarak anlaşılmalıdır.

Gen transferi: Viral olduğu gibi non-viral kaynaklı olabilen ve vektör olarak bilinen taşıyıcı bir sistem dâhilinde bulunan bir ekspresyon sistemiyle, bir genin hücre içine transfer işlemi.

Gen: Bir (veya daha fazla) proteini kodlayan DNA sekansı.

Genetiği değiştirilmiş organizma (GDO): Doğal olarak çiftleşmeyle ve/veya doğal rekombinasyon yoluyla oluşmayacak biçimde genetik materyali değiştirilen, insan dışındaki organizma anlamını taşır.

Hapten: Taşıyıcı bir moleküle konjuge olmaksızın kendi başına antijenik olmayan, düşük molekül ağırlıklı molekül.

Hibridoma: İstenen (monoklonal) antikoru salgılayan ve tipik olarak B-lenfositlerin tümör hücreleriyle füzyonu sonucu elde edilen ölümsüzleştirilmiş hücre hattı.

In-vivo: Canlı organizmalarda yürütülen işlemler.

İleri Tedavi Tıbbi Ürünü (İTTÜ): Beşeri kullanım için gen tedavisi tıbbi ürünü, somatik hücre tedavisi tıbbi ürünü veya doku mühendisliği tıbbi ürünlerinden herhangi biri[40].

---

[40] Bk. 1394/2007/EC sayılı regülasyon, Madde 2.

İz sürme/Geçmişi incelemek: Hayvan veya insan materyallerinin, kontaminasyon ajan(lar)ının varlığı nedeniyle serbest bırakma testlerinin uygun çıkmadığı durumlarda veya kaynak hayvan veya insanda şüpheli durumların belirginleştiği hallerde, bu tür materyalin kullanımı veya bunları bünyesinde barındırması sonucunda olumsuz olarak etkilenmiş olabilen biyolojik etkin madde veya tıbbi ürünlerin izlenebilmesi için dokümante edilmiş prosedür.

Kampanya üretimi: Başka bir ürüne geçmeden önce kabul edilmiş kontrol önlemlerine sıkı biçimde uyulmasını gerektiren, aynı ürünün bir dizi serisinin belli bir zaman periyodunda, art arda üretilmesi. Ürünler aynı anda çalışılmamakta, ancak aynı ekipmanla çalışılabilmektedir.

Kan veya doku kuruluşu sorumlusu: Hizmet birimi sorumlusu[41].

Kapalı sistem: Üretim sırasında etkin madde veya ürünün oda ortamına doğrudan maruz kalmadığı ortam.

Kasti salım: Genetiği değiştirilmiş organizmaların çevreye kasıtlı olarak salınması.

Mesul müdür: Her bir (biyolojik) etkin madde veya tıbbi ürün serisinin yürürlükteki mevzuata uygun olarak ve spesifikasyonlar ve/veya ruhsat dosyası gerekliliklerine uyumlu biçimde üretildiğini ve kontrol edildiğini güvence altına almakla sorumlu kişi[42].

Monosepsis (aksenik): Başka her hangi bir organizmayla kontamine olmamış kültür halindeki tek bir organizma.

Muhafazalı kullanım: Genetiği değiştirilmiş organizmaların kültürünün yapıldığı, saklandığı, kullanıldığı, taşındığı, imha veya bertaraf edildiği ve genel popülasyon ve çevre ile temasını kısıtlamak için bariyerlerin (fiziksel / kimyasal / biyolojik) kullanıldığı operasyonlar.

Öncül (Founder) Hayvan: Eşey hücre hatlarında transgen taşıyan ve arı döl transgenik hatlar oluşturmak için çiftleştirilen veya transgenik hayvanlar için sürü ıslahında rol alan canlı.

Plazmid: Genellikle bakteri hücrelerinde, hücre kromozomundan ayrı çembersel bir yapı olarak bulunan bir DNA parçası. Plazmidler, moleküler biyoloji teknikleriyle modifiye edilebilir, bakteri hücrelerinden saflaştırılabilir ve DNA'sını başka bir hücreye transfer için kullanılabilirler.

Somatik hücre: İnsan veya hayvan vücudunu oluşturan, üreme hücreleri (germ-line) dışındaki hücreler. Bu hücreler, ex-vivo olarak manipüle edilmiş veya değiştirilmiş, insanda terapötik, diyagnostik veya önleyici etki elde etmek için uygulanan, otolog (hastanın kendisinden alınan), allojenik (başka bir insandan alınan) ya da ksenojenik (hayvandan alınan) olabilen somatik canlı hücrelerdir.

---

[41] Bk. Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği Madde 12; İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik Madde 8, Fıkra 2.

[42] Mesul Müdür için Beşeri Tıbbi Ürünlerin İmalathaneleri Hakkında Yönetmelik'e bakınız.

Tanımlı Patojen İçermeyen (TPİ): Biyolojik tıbbi ürünün üretiminde veya kalite kontrolünde kullanılan, spesifik patojen içermeyen hayvan gruplarından (ör: sürüler ya da kümeler) elde edilen hayvan materyalleri (ör: tavuklar, embriyolar ya da hücre kültürleri). Bu tür sürüler ya da kümeler, ortak bir çevreyi paylaşan ve TPİ özelliğinde olmayan gruplarla teması bulunmayan, kendilerine ait bir bakıcıya sahip hayvanlar olarak tanımlanmıştır.

Transgenik: Biyolojik farmasötik materyallerin ekspresyonu için, normal genetik bileşeni içerisinde yabancı bir gen içeren organizma.

Vektör: Genetik bilgiyi bir hücre veya organizmadan diğerine aktaran bir iletim ajanı, örn. plazmidler, lipozomlar, virüsler.

Viral vektör: Bir virüsten elde edilen, parental virüs genlerinin tamamını değil ancak bir kısmını koruyacak biçimde moleküler biyoloji teknikleri ile modifiye edilen bir vektör. Virüsün replikasyon kapasitesinden sorumlu genlerin silinmesi durumunda, vektör replikasyon-yeteneksiz hale gelir.

Zoonoz: İnsanlara bulaşabilen hayvan hastalıkları.

EK-3
RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI

PRENSİP

Radyofarmasötiklerin imalatı, İyi İmalat Uygulaması Kılavuzunun Kısım I ve II prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir. İlgili bu ekte, özellikle radyofarmasötiklere özgü olabilecek bazı uygulamalar sunulmaktadır.

Not i. Ruhsatlı veya izinli 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 sağlamalıdır.

GİRİŞ

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 dâhil 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 Kısım 2 ve 1 (Artarak), ilgili ekler dâhil***			
Radyofarmasötikler PET Radyofarmasötikler Radyoaktif Prekürsörler	*Reaktör/Siklotron Üretimi*	*Kimyasal sentez*	*Saflaştırma adımları*	*İşleme, formülasyon ve dağıtım*	*Aseptik veya nihai sterilizasyon*
Radyonüklit Jeneratörler	*Reaktör/Siklotron Üretimi*	*İşleme*			

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

4. Bitmiş radyofarmasötik üreticisi, etkin madde ve bitmiş 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, İİU Kılavuzu Ek-1 kapsamında değinilen, steril tıbbi ürünlerin üretimine yönelik aseptik çalışma koşullarına uygun olmalıdır.

7. En yaygın kullanılan birçok radyofarmasötik için geçerli spesifikasyonlar ve kalite kontrol test prosedürleri, Avrupa Farmakopesi'nde (ve ilgili diğer farmakopelerde) ya da ruhsat dosyalarında tanımlanmaktadır.

Klinik Çalışmalar

8. Klinik çalışmalarda araştırmaya yönelik olarak kullanılan tıbbi ürün radyofarmasötikler, ilave olarak araştırma ürünleri hakkındaki İİU Kılavuzu, Ek-13'de belirtilen prensiplere uygun olarak üretilmelidir.

KALİTE 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.

TESİSLER VE EKİPMANLAR

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. Gerektiğinde, kapalı veya sınırlandırılmış 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 şeklinde 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 malzemelerin (borular, sterilize filtreler ve steril kapalı ve sızdırmaz flakonların sızdırmaz bir sıvı yoluna) montajı 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. İlgili mevzuatta başka bir süre belirtilmedikçe, kayıtlar en az 3 yıl boyunca saklanmalıdır.

ÜRETİM

34. Radyoaktif çapraz kontaminasyonu veya karışmayı önlemek için aynı zamanda aynı çalışma alanında (örn, sıcak hücre, LAF birimi) farklı radyoaktif ürünlerin üretiminden kaçınılmalıdır.

35. İİU Kılavuzu, Ek 9 uyarınca gerçekleştirilmesi gereken bilgisayarlı sistemlerin validasyonu da dâhil olmak üzere, validasyon çalışmalarına özellikle dikkat edilmelidir. Yeni üretim prosesleri ileriye 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 sürüdürülme 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.

KALİTE 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, atanan 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 sonuçlanamadığı 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 dâhil olmak üzere tüm testler mümkün olduğunda çabuk gerçekleştirilmelidir.

43. Seri dağıtılmadan 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 önleyici önlemleri de içerecek şekilde incelenmelidir. Bu proses belgelendirilmelidir.

46. Gerektiği 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 NUMUNELERİ

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, Kurum ile anlaşma sağlanarak başka koşullar da tanımlanabilir.

DAĞITIM

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.

SÖZLÜK

İmalat: İlaç aktif maddesi ve başlangıç maddelerinden radyofarmasötiklerin üretimi, kalite kontrolü, serbest bırakılması ve dağıtımı.

Hazırlama: Kitlerin, bir hastane dâhilinde jeneratörlerden veya radyoaktif prekürsörlerden elde edilen radyonüklit ile işlenmesi ve radyo etiketlenmesi. Kitler, jeneratörlerler ve prekürsörler ruhsatlı veya izinli olmalıdır.

Mesul Müdür: Gerekli temel bilimsel ve teknik birikimi ve tecrübesi olan ve Kurum tarafından kabul edilen kişi.

Sıcak hücreler: Radyoaktif materyallerin üretimi ve idaresine yönelik zırhlı çalışma istasyonları. Sıcak hücreler muhakkak bir izolatör olarak tasarlanmaz.

EK-4

[…]*

PIC/S GMP Kılavuzunda "İmmünolojikler Dışındaki Veteriner Tıbbi Ürünlerin İmalatı" başlığıyla yer alan bu ek, veteriner tıbbi ürünlerin Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun görev alanına girmemesi nedeniyle uyarlanmamış olup ek numaralarındaki sıralamanın korunması amacıyla burada gösterilmiştir.

EK-5

[…]*

PIC/S GMP Kılavuzunda "İmmünolojik Veteriner Tıbbi Ürünlerin İmalatı" başlığıyla yer alan bu ek, veteriner tıbbi ürünlerin Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun görev alanına girmemesi nedeniyle uyarlanmamış olup ek numaralarındaki sıralamanın korunması amacıyla burada gösterilmiştir.

EK-6
MEDİKAL GAZLARIN İMALATI

PRENSİP

Beşeri Tıbbi Ürünlerin İmalathaneleri Hakkında Yönetmelik'te ve Medikal Gazların Üretim, Dolum, Depolama ve Satışını Yapan Tesisler Hakkında Tebliğ'de yer alan "beşeri tıbbi ürün" tanımını karşılayan gazlar, bu eke tabidir.

Bu ek etkin madde gazlarının ve tıbbi gazların üretimi ile ilgilidir.

Etkin madde üretimi ve tıbbi ürün üretimi arasındaki sınır, Üretim Yeri İzni başvuru dosyasında her bir ürün için açıkça tanımlanmalıdır. Normal olarak gazın üretim ve saflaştırma adımları "etkin maddelerin üretimi" alanına aittir. Gazlar farmasötik alana, bu amaçla kullanılacak gazın ilk depolama işlemiyle birlikte dâhil olur.

Etkin madde gazlarının üretimi, bu kılavuzun (Kısım 2) temel gerekliliklerine, bu ekin ilgili bölümüne ve ilgili olduğu takdirde diğer eklere uygun olmalıdır.

Tıbbi gazların üretimi, bu kılavuzun (Kısım 1) temel gerekliliklerine, bu ekin ilgili bölümüne ve ilgili olduğu takdirde kılavuzun diğer eklerine uygun olmalıdır.

Etkin madde ile tıbbi ürün üretimi arasında, herhangi bir ara depolamanın mümkün olmadığı istisnai bazı kesintisiz prosesler söz konusu olduğunda, tüm proses (etkin madde üretiminde kullanılan başlangıç maddelerinden bitmiş tıbbi ürüne kadar) farmasötik alana ait olarak değerlendirilmelidir.

Hastanelerdeki tıbbi gazların üretimi ve idaresi, endüstriyel hazırlama ve üretim olarak görülmedikçe, bu ek kapsamına girmemektedir. Ancak, bu ekin ilgili bölümleri bu tip faaliyetler için bir dayanak teşkil edebilir.

Etkin Madde Gazlarının İmalatı

Etkin madde gazları kimyasal sentez ile hazırlanabilir veya gerektiği takdirde saflaştırma adımlarını (örn. bir hava ayrıştırma tesisi) takiben doğal kaynaklardan elde edilebilir.

1. Etkin madde gazlarının üretimine yönelik bu iki yöntem ile ilgili proseslerin Kısım 2'ye uygun olması gerekmektedir. Bununla birlikte:

(a) Etkin madde üretiminde kullanılan başlangıç maddelerine yönelik gereklilikler (Kısım 2, Bölüm 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 (Kısım 2, Bölüm 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 (Kısım 2, Bölüm 11.7) etkin madde gazları için uygulanamaz.

2. Sürekli bir proses ile üretilen etkin madde gazları (örn. havanın ayrıştırılması) kalite açısından devamlı izlenmelidir. Bu izlemenin sonuçları, eğilim (trend) 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.

Tıbbi Gazların İmalatı

Tıbbi gazların imalatı genellikle kapalı ekipmanlarda gerçekleştirilmektedir. Bu sebeple, ürünün çevresel kontaminasyon riski çok düşüktür. Ancak, özellikle kapların tekrar kullanımına bağlı 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, 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 altyüklenici personelinin de (tüplerin veya vanaların bakımından sorumlu personel gibi) uygun şekilde eğitilmesi gerekmektedir.

TESİSLER VE EKİPMANLAR

Tesisler

7. Tüpler ve mobil kriyojenik kaplar tıbbi olmayan gazlardan ayrı bir alanlar 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 için bekliyor", "dolum için bekliyor", "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 kullanılabilmektedir.

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. Spesifikasyonları gereğince özel saklama koşulları sağlanmalıdır (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 uluslararası veya ulusal 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 dâhil) tıbbi gazların kalitesini olumsuz yönde etkilememelidir. Özellikle, sistemin bütünlüğünün bozulması da dâhil 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 dâhil edilmelidir.

DOKÜMANTASYON

17. Her bir tüpe/mobil kriyojenik kaplara yönelik kayıtlarda yer alan veriler ile doldurulan her tüpün ilgili dolum çalışmalarının önemli aşamalarına kadar izlenebilmesi sağlanmalıdır. Aşağıdaki bilgilerin uygun şekilde girilmesi gerekmektedir:

(a) ürün adı,

(b) seri numarası,

(c) dolum faaliyetlerinin tarihi ve zamanı,

(d) Her bir önemli adımı (hat temizliği, mal kabul, dolum öncesi hazırlama, dolum, vb.) gerçekleştiren kişinin/kişilerin kimlik bilgileri,

(e) statü de dâhil olmak üzere, madde 22'de belirtilen dolum çalışmalarında kullanılan gaz(lar)a ilişkin seri(ler)in referans(lar)ı,

(f) kullanılan ekipmanlar (örn. dolum manifoldu),

(g) her bir tanımlama referansı ve su kapasite(ler)i de dâhil 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 dâhil),

(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) (g)dolum çalışmaları ile ilgili ayrıntılar,

(h) bitmiş ürün spesifikasyonu ve kalite kontrol testinin sonuçları (test ekipmanının kalibrasyon durumuna ilişkin referans da dâhil),

(i) problemlerin veya olağandışı durumların ayrıntıları ve dolum talimatı sapmalarına ilişkin imzalı onay ve

(j) mesul müdürüm sertifikasyon beyanı, imzası ve tarih.

ÜRETİM

Kriyojenik ve sıvılaştırılmış gazın transferi ve dağıtımı

19. Transfer öncesi kontroller de dâhil olmak üzere, kriyojenik veya sıvılaştırılmış gazın primer depodan transferi, herhangi bir kontaminasyonu önlemek için tasarlanmış valide prosedürlere uygun olmalıdır. Transfer hatlarına tek yönlü vanalar ve diğer uygun alternatifler takılmalıdır. Esnek bağlantılar ile 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 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(lar) 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 ve ilgili tüm gereklilikleri karşılamalıdır. Bunlar tek bir tıbbi gaza veya belirtilen tıbbi gaz karışımına özel olmalıdır. Tüpler, ilgili standartlara göre renklerle kodlanmalıdır. Kontaminasyona karşı yeterli koruma elde etmek 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 güvenliliğini 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.

Tüpün kontaminasyonunu önlemek için, vana takıldıktan sonra 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 kapların ve vanaların izlenebilirliğini güvence altına almak için yürürlükte olan bir sistem bulunmalıdır.

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 kabın, belirtilen renklerle kodlanmış olduğunu saptamaya yönelik bir kontrol (renk kodlamasıyla ilgili ulusal/uluslararası standartlar).

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. Tahliye ve/veya arındırma 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 dolum 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, açılmayı belli eden kapama bandı veya cihaz 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. Dolumdan sonra, çıkışların kontamine olmasını önlemek amacıyla tüp vanalarına kapak takılmalıdır. Tüpler ve mobil kriyojenik kaplar, açılmayı belli eden kapama bantları veya cihazlarla kapatılmalıdır.

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 (dolum 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.

KALİTE KONTROL

39. Her bir tıbbi gaz serisi (tüpler, mobil kriyojenik kaplar, hastane tankları) spesifikasyonlara göre test edilmeli ve onaylanmalıdır.

40. Tüpler açısından gerçekleştirilecek olan numune alma planı ve analiz aşağıdaki gerekliliklere uygun olmalıdır.

(a) Çoklu tüp manifoldu aracılığıyla doldurulan tek bir tıbbi gaz söz konusu olduğunda, manifolddaki tüpler her değiştirildiğinde, her bir manifold dolum 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 dolum 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 dolum 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 bileşiğindeki gazlar için tanıma testine tabi tutulmalıdır. Yardımcı maddeler varsa, manifold dolum döngüsü (veya bir seferde doldurulan tüpler söz konusu olduğunda, kesintisiz dolum döngüsü) başına bir tüp üzerinde tanıma testi gerçekleştirilmelidir. Valide edilmiş otomatik dolum 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 ispatlanmadıkça, 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 kapta 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.

AMBALAJLANMIŞ GAZLARIN NAKLİYESİ

45. Doldurulmuş gaz tüpleri ve ev tipi kriyojenik kaplar nakliye sırasında korunmalıdır, böylece, müşterilere kullanılacakları ortama uygun şekilde temiz olarak dağıtılmalıdır

SÖZLÜK

Bu ekte kullanılan ancak mevcut İİU Kılavuzu sözlüğünde yer verilmemiş olan medikal gazların üretimiyle alakalı terimlere ait tanımlar aşağıda verilmiştir:

Arındırma

Bir kaptaki/sistemdeki artık gazın, ilk önce basıncının artırılıp sonra 1.013 bar basınca düşürülerek arındırılmasıdır.

Basınçlı gaz

Basınç altında ambalajlandığında, -50 °C üzerindeki tüm sıcaklıklarda tamamen gaz niteliğinde olan gaz.

Etkin madde olarak gaz

Bir tıbbi ürün için etkin madde olarak tasarlanan herhangi bir gaz.

Ev tipi kriyojenik kap

Hastaların evlerinde, sıvı oksijeni depolamak ve gaz halindeki oksijeni tevzi etmek amacıyla tasarlanmış mobil kriyojenik kap.

Gaz

1.13 bar ve +20 °C'de tamamen gaz halinde olan veya +50 °C'de 3 barı aşan bir buhar basıncına sahip herhangi bir madde.

Hava ayrıştırması

Atmosferik havanın, kriyojenik sıcaklıklarda fraksiyonel distilasyon kullanılarak kendisini oluşturan gazlara ayrışması.

Havalandırma

Basıncı 1.013 bara kadar düşürmek için, kabı/sistemi atmosfere açık hale getirerek kaptaki/ sistemdeki kalan gazın uzaklaştırılması.

Hidrostatik basınç testi

Test, basınçlı kapların kabın tasarlanan basıncına kadar basınca dayanabildiğinden emin olmak için, ulusal veya uluslararası mevzuatlar uyarınca gerçekleştirilir.

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 sıvılaşan gaz.

Maksimum teorik artık safsızlık

Dolum öncesinde tüplerin ön işleme prosesinden kalan olası bir geri akış kaynaklı gaz safsızlıktır. Maksimum teorik artık safsızlık hesabı, yalnızca basınçlı gazlarla ilgilidir ve bu gazların ideal gaz olarak davrandığını varsayar.

Manifold

Bir veya birden fazla gaz kabının aynı anda boşaltılması ve doldurulması için tasarlanmış ekipman veya cihazdır.

Minimum basınç tutma vanası

Kullanım sonrasında tüpün dâhilî 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.

Sıvılaştırılmış gaz

-50°C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta, nakliye için ambalajlandığında kısmen sıvı (veya katı) olan bir gazdır.

Tahliye

Bir vakum sistemi kullanarak basıncı 1,013 bar'ın altına düşürerek kapta/sistemde kalan gazın uzaklaştırılması.

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.

Tek yönlü vana

Yalnızca tek yönde akışa izin veren vanadır.

Tıbbi (medikal) gaz

Tıbbi ürün olarak sınıflandırılan bir gaz veya gaz karışımıdır.

Tüp

Sıkıştırılmış, sıvılaştırılmış veya çözülmüş gaz için genellikle silindir şeklinde 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.

Vana

Kapların açılıp kapatılmasını sağlayan cihaz.

EK-7
BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI

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 bitki kaynaklı preparatla birleşen bitkisel maddelerdir.

2. Bitkisel Maddeler: İşlenmemiş, genellikle kuru ve bazen de taze formda olan bütün halindeki, parçalara ayrılmış veya kesilmiş bitkiler, bitki kısımları, algler, mantarlar, likenler. Hususi bir işleme tabi olmayan belirli eksudalar da bitkisel maddeler olarak değerlendirilirler. Bitkisel maddeler kullanılan bitki kısmı ve binominal sisteme uygun botanik adı ile (cins, tür, varyete ve yazar) net olarak tanımlanır.

3. Bitkisel Preparatlar: Bitkisel maddelerin ekstraksiyon, damıtma, sıkma, ayrıştırma, saflaştırma, yoğunlaştırma ya da fermentasyon gibi işlemlere tabi tutulmaları sonucunda elde edilmiş müstahzarlar. Bunlar ufalanmış veya toz bitkisel ürünleri, renklendiricileri, özütleri, esansiyel yağları, sıkma suları ve işlenmiş eksudaları kapsamaktadır.

4. İyi Tarım Uygulamaları: Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'nca yayımlanan İyi Tarım Uygulamalarına İlişkin Yönetmelik.

PRENSİP

Genelde karmaşık ve değişken yapısından dolayı, bitkisel tıbbi ürünlerin imalatında başlangıç maddelerinin kontrolü, işleme ve saklama işlemleri özel önem taşımaktadır.

Bitkisel tıbbi ürün[1] imalatında "başlangıç maddesi", tıbbi bir bitki, bitkisel bir madde[2] veya bitkisel bir preparat[1] 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 üzerine öneriler, İyi Tarım Uygulamaları Yönetmeliğinde ve bitkisel kökenli başlangıç materyali hakkındaki uluslararası İyi Tarım ve Toplama Uygulamaları kılavuzlarında verilmiştir[3].

Bu ek, tüm bitkisel başlangıç maddelerine: tıbbi bitkiler, bitkisel madde veya bitkisel preparatlara uygulanır.

---

[1] Bu ek boyunca, aksi belirtilmedikçe "bitkisel tıbbi ürün/preparat" tabiri "geleneksel bitkisel tıbbi ürün/preparat"ı da kapsamaktadır.

[2] Bitkisel madde ve bitkisel preparat tabirleri bitkisel ilaç ve bitkisel ilaç preparatı tabirlerine eşdeğer olarak görülmüştür.

[3] Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veya dengi.

İyi Uygulamaların Bitkisel Tıbbi Ürün Üretimine Tatbikine Yönelik Açıklayıcı Tablo[4]

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***			
Ezme/ufalama, eksüdaların işlenmesi, bitkilerden ekstraksiyon, bitkisel maddelerin fraksiyonasyonu, saflaştırılması, konsantre edilmesi ya da fermentasyonu			
Tıbbi bir ürün olarak, ambalaj dâhil, dozaj formuna getirme işlemi			

Açıklayıcı Notlar:

* 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, bitki kaynaklı başlangıç maddelerine yönelik ulusal veya uluslararası İyi Tarım ve Toplama Uygulamaları (GACP) 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 dâhilinde ürün kalitesini korumak için toplamanın ayrılmaz bir parçası olarak bu aktivitelerin gerekli olması durumunda, yetiştirme prosesinin ulusal veya uluslararası GACP 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. Kurum, uygunluğu sağlamak amacıyla bu aktivitelerin İİU denetimlerini yürütebilir.

[4] Bu tablonun; İİU Kılavuzu, 2. Kısım'da bulunan Tablo 1'in bitki bölümünde detayları genişlemektedir.

TESİSLER VE EKİPMANLAR

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 işlenmemiş madde ile alana taşınan mikroorganizmaların yayılmasını, fermantasyonu 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 iyi durumda tutulmasına 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, uygulanabilir durumlarda, İyi Tarım ve Toplama Uygulamalarına uyup uymadığını doğrulamalıdır ve –eğer olumsuzsa- Kalite Risk Yönetimi (KRY) doğrultusunda uygun kontrolleri tatbik etmelidir.

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/bölümleri,

- kurutulmuş bir bitki kullanılması durumunda, kurutma sistemi belirtilmelidir,
- bitkisel maddenin tanımı ve bitkisel maddeye ilişkin makro ve mikroskobik inceleme,
- uygulanabilir durumlarda, 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,
- ilgili farmakopeye göre belirlenen bitkisel maddeye ilişkin su içeriği,
- uygulanabilir durumlarda, bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlerin ya da göstergelerin tayini; ilgili farmakope yöntemleri veya onların bulunmaması halinde, aksi doğrulanmadıkça, valide edilmiş uygun bir yöntem uyarınca, olası pestisit kontaminasyonunu ve kabul edilebilir sınırları belirlemeye uygun yöntemler,
- uygulanabilir durumlarda, aflatoksinler, diğer mikotoksinler, haşare istilası ve kabul edilen sınırlar dâhil olmak üzere mantar ve/veya mikrobiyal kontaminasyon tayinine yönelik testler,
- uygulanabilir durumlarda, toksik metaller ve kontaminantlar ve saflık bozucu maddelere ilişkin testler,
- uygulanabilir durumlarda, yabancı maddelere yönelik testler,
- uygulanabilir durumlarda, ilgili farmakopenin bitkisel maddelerle alakalı genel monografı 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/sübstitüsyon 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 saklanmasından önce ya da üretimin başlamasından önce temizleme/ bitki maddesinin seçimine yönelik uygun prosedürler de tanımlanmalıdır.

12. Bir bitkisel preparatın üretimine yönelik talimatlar; ekstraksiyon çözücüsü, süresi ve sıcaklıkları ile ilgili ayrıntıları, tüm konsantrasyon basamaklarıyla ve kullanılan yöntemlerle ilgili detayları içermelidir.

KALİTE KONTROL

Numune Alma

13. Tıbbi bitki/bitkisel maddeler doğada heterojen olarak bulunduğundan dolayı, bu maddelerden numune alma işlemi özel deneyimli personel tarafından titizlikle gerçekleştirilmelidir. Her bir seri kendi dokümanı ile tanımlanmalıdır.

14. Özellikle bitkisel maddenin ilgili farmakopede 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 tayini ve kalitesi, bitkisel tıbbi ürünlerin ve geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin kalite ve spesifikasyonları ile alakalı olan, ilgili ulusal veya uluslararası güncel kılavuzlara uygun biçimde ve uygulanabilir durumlarda, spesifik farmakope monografларına göre belirlenmelidir.

EK-8

BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN ÖRNEK ALINMASI

PRENSİP

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

Not:

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.

BAŞLANGIÇ MADDELERİ

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. Etiketinde yanlış tanımlanan hiçbir başlangıç maddesi kabının bulunmayacağını 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 tür düzenlemeler altında, valide ediliş 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 tatminkâr 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 MALZEMESİ

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-9

SIVILARIN, KREMLERİN VE POMADLARIN İMALATI

PRENSİP

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

Not: Sıvıların, kremlerin ve pomatların üretimi İİU Kılavuzunda tarif edilen ilkeler ve uygulanabilir durumlarda ilave kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır. Mevcut kılavuzlar yalnızca bu tür üretime özel olan noktalara vurgu yapmaktadır.

TESİSLER VE EKİPMAN

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 tasarımlanmalı 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.

ÜRETİM

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 ortamdan 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 fıçı veya tahta palet gibi lif veya diğer bulaştırıcıları çevresine yayan malzeme sokulmamalıdır.

8. Dolum sırasında, karışımların, süspansiyonları, v.b ürünlerin homojenitesinin muhafaza edilmesine dikkat gösterilmelidir. Karıştırma ve dolum işlemleri valide edilmelidir. Dolum işleminin başında, sonunda ve duraklamalardan sonra homojenitenin devam ettiğinden emin olmak için özel bir dikkat sarf edilmelidir.

9. Bitmiş ürünün hemen ambalajlanmadığı durumlarda, azami saklama süresi ve saklama koşulları belirlenmeli ve bunlara uyulmalıdır.

EK-10

İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BAŞINÇLI ÖLÇÜLÜ DOZ AEROSOL PREPARATLARIN İMALATI

PRENSİP

İnhalasyon yoluyla kullanılan ve ölçüm valfi bulunan basınçlı aerosollerin imalatı, bu farmasötik formun kendisine has yapısından doğan bazı özel tedbirleri gerekli kılar. 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.

Not: Ölçülü doz aerosollerin üretimi, İİU Kılavuzunda tarif edilen ilkeler ve uygulanabilir durumlarda ilave kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır. Mevcut kılavuzlar yalnızca bu tür üretime özel olan noktalara vurgu yapmaktadır

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 süspanse edilir, doz kap içine doldurulur, valf kap üzerine geçirilir, sıvanır ve 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 süspanse edilir ve yüksek basınç ve/veya soğukta muhafaza edilir. Ardından süspansiyon bir kerede doğrudan kabına doldurulur.

TESİSLER VE EKİPMAN

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.

ÜRETİM VE KALİTE KONTROL

4. Aerosol ölçüm valfleri, birçok farmasötik komponentten daha karmaşık bir mühendislik ürünüdür. Spesifikasyonlar, örnekleme ve test yöntemleri bu durum için 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 süzülmelidir. 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-11
BİLGİSAYARLI SİSTEMLER

PRENSİP

Bu ek, İİU'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 (IT) altyapısı kalifiye edilmelidir.

Bilgisayarlı bir sistem manüel bir işlemin yerini aldığında, 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 benzer olarak düşünülmelidir.

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 AŞAMASI

4. *Validasyon*

4.1 Validasyon dokümanları ve raporları yaşam döngüsünün ilgili adımlarını kapsamalıdır. Üreticiler, standartlarını, protokollerini, kabul kriterlerini, prosedürlerini ve kayıtlarını risk değerlendirmelerine dayanarak doğrulamalıdırlar.

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 Gereksinimleri Spesifikasyonları, bilgisayar sistemlerinin gerekli işlevlerini açıklamalı ve risk değerlendirme dokümanlarına ve İİU etkisine dayanmalıdır. Kullanıcı gereklilikleri yaşam döngüsü boyunca izlenebilir olmalıdır.

4.5. Mevzuata tabi olan kullanıcı, sistemin uygun kalite yönetim sistemine uygun olarak geliştirilmesini sağlamak için tüm makul adımları atmalıdır. Tedarikçi uygun şekilde değerlendirilmelidir.

4.6. Ismarlama 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 veri 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 Depolanması

7.1 Veriler hasara karşı fiziksel ve elektronik yollarla korunmalıdır. Saklanan veriler erişilebilirlik, okunabilirlik ve doğruluk açısından kontrol edilmelidir. Saklama periyodu boyunca verilere erişim sağlanmalıdır.

7.2 İlgili tüm dosyaların düzenli yedeklemesi yapılmalıdır. Yedeklenen verilerin bütünlüğü ve doğruluğu ve verileri geri yükleme kapasitesi validasyon sürecinde 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 Geçmişi Kayıtları (Audit Trails)

Risk değerlendirmesine dayanarak, sistemde tüm İİU ile ilgili değişikliklerin ve silme işlemlerinin bir kaydının oluşturulmasına dikkat edilmelidir (sistem tarafından oluşturulan "işlem geçmişi kaydı"). İİU ile ilgili verilerin değişikliği veya silinmesine ilişkin gerekçe belgelendirilmelidir. İşlem geçmişi kayıtları ulaşılabilir ve genel olarak anlaşılır bir forma dönüştürülebilir olmalı ve düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

10. Değişiklik ve Konfigürasyon Yönetimi

Bilgisayarlı bir sisteme yapılan sistem konfigürasyonu dâhil 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, güvenirliği, 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 engellemenin 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 dâhilinde 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 sağlaması 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 prosese 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

Bilişim Teknolojisi Altyapısı: Uygulamanın çalışmasını mümkün kılan, ağ yazılımı ve işletim sistemleri gibi donanım ve yazılım.

Ismarlama / Özelleştirilmiş bilgisayar sistemi: Özel bir ticari prosesi gerçekleştirmesi için özel olarak tasarlanan bir bilgisayar sistemi.

Proses sahibi: Ticari prosesten sorumlu olan kişi.

Sistem Sahibi: Bilgisayar sisteminin kullanılabilirliğinden ve bakımından ve bu sistemde bulunan verilerin güvenliğinden sorumlu olan kişi.

Ticari kullanıma hazır yazılım: Kullanım uygunluğu geniş kullanıcı kitlesi tarafından gösterilmiş olan, ticari kullanıma hazır yazılım.

Üçüncü Taraf: Üretim izni ve/veya ithalat ruhsatı sahibinin doğrudan kontrolü altında olmayan taraflar.

Uygulama: Özel işlevsellik sunan belirli bir platforma/donanıma kurulmuş yazılım.

Yaşam döngüsü: Tasarım, spesifikasyon, programlama, test etme, kurulum, çalıştırma ve bakım dâhil olmak üzere sistemin başlangıç gerekliliklerinden son kullanımına kadar olan kullanım süresinin tüm aşamaları.

EK-12

TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONLAŞTIRICI RADYASYONUNUN KULLANIMI

GİRİŞ

İyonlaştırıcı radyasyon (ışınlama); biyolojik yükü azaltmak, başlangıç maddelerinin, ambalaj malzemelerinin veya ürünün sterilizasyonu ve kan ürünlerinin işlenmesi de dâhil 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 modu uygulanabilir:

i) Seri Mod: Ürünler, radyasyon kaynağı civarındaki sabit yerlerde yerleştirilmiştir ve radyasyona maruz kaldığı sürece yüklenemez veya boşaltılamaz.

ii) Devamlı Mod: Ürün, otomatik bir sistem vasıtasıyla ürünleri radyasyon hücresine taşınır, uygulanabilir hızda ve belirlenmiş bir yol boyunca radyasyon kaynağına maruz kalarak geçer ve hücre dışına çıkar.

Elektron Radyasyonu

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

SORUMLULUKLAR

1. Radyasyon ile muamele, ilaç üreticisi veya radyasyon tesisi operatörü tarafından kontrat altında (bir 'Fason İmalatçı") yürütülebilir. Her ikisi de uygun "Üretim Yeri İzin Belgesi" sahibi olmalıdır.

2. İlaç imalatçısı, radyasyon hedeflerine erişilmesi de dâhil 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 dâhil olmak üzere, ürün için gerekli doz ruhsatname dosyasında belirtilmelidir.

DOZİMETRİ (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 standarta karşı izlenebilir olmalıdır. Kalibrasyonun geçerlilik süresi belirtilmeli, geçerliliği kanıtlanmış olmalı ve buna uyulmalıdır.

6. Normal olarak, rutin dozimetrelerin kalibrasyon eğrilerinin belirlenmesinde ve ışınlamadan sonra bunların absorbanslarındaki değişikliği ölçmede aynı alet kullanılmalıdır. Eğer başka bir alet kullanılırsa, her aletin mutlak absorbansı tespit edilmelidir.

7. Kullanılan dozimetrenin tipine bağlı olarak, rutubet miktarındaki değişiklik, ısı derecesindeki değişiklik, ışınlama ile ölçümleme arasında geçen zaman ve doz oranı da dâhil olmak üzere beklenen hataların sebepleri hesaba alınmalıdır.

8. Dozimetrelerin absorbansındaki değişikliği ölçmek için kullanılan aletin dalga boyu ve onların kalınlığını ölçmek için kullanılan alet, stabilitesine, amaç ve kullanım esasına göre tespit edilmiş aralıklarla düzenli kalibrasyon kontrollerine tabi olmalıdır.

PROSES VALİDASYONU

9. Validasyon, prosesin (örneğin absorbe edilmesi hedeflenmiş dozun ürüne verilmesinin), beklenen sonuçlara ulaşılacağının ispat edilmesi faaliyetidir. (Validasyon gereklilikleri, *"EMA Note for guidence on the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products"*da daha kapsamlı olarak verilmiştir.)

10. Validasyon kapsamında, ürünle birlikte belirli bir yerleşim düzeninde paketlenmiş ışınlama kabındaki absorbe edilen doz dağılımını gösterecek doz haritalaması da yer almalıdır.

11. Bir radyasyon 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 dozlamanın 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 modda) veya hücre içinden geçiş yolu (devamlı modda),

d) Üründe absorbe olmuş dozun en yüksek ve en düşük limitleri (ve ilişkilendirilmiş olan rutin dozimetri),

e) Işınlama kabına absorbe olmuş dozun en yüksek ve en düşük limitleri ve bu absorbe edilmiş dozu izlemek için ilişkili rutin dozimetre,

f) Doz oranı, doza maruz kalmanın maksimum zamanı, doza maruz bırakılma sayısı v.s. dahil diğer proses parametreleri.

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

TESİSİN DEVREYE ALINMASI

Genel

12. Devreye alma; ışınlama tesisisin proses spesifikasyonlarına göre çalıştırıldığında, önceden belirlenmiş limitler içinde devamlı işlevini yapacağına ait kanıtların elde edilmesi ve dokümante edilmesi denemeleridir. Bu ek'e göre, önceden tespit edilmiş limitler; ışınlanma kabı tarafından absorbe edilmek için tasarımlanmış en yüksek ve en düşük dozlarıdır. Tesisin çalışmasında, operatörün bilgisi olmadan kaplara bu limitlerin dışında bir doz verilmesine olanak tanıyacak değişiklikler olmamalıdır.

13. Devreye alma aşağıdaki unsurları ihtiva etmelidir.

a) Tasarım,

b) Doz haritalaması,

c) Dokümantasyon,

d) Tekrar devreye alış için gerekler.

Gamma Işınlayıcılar

Dizayn

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

a) Kaynağın aktivitesi ve geometrisi;

b) Kabın kaynağa olan mesafesi;

c) Zaman ayarlayıcı veya taşıyıcı band hızı tarafından kontrol edilen ışınlanma süresi;

d) Kaynak ile kabın belli bir parçası arasındaki, diğer ürünler de dâhil, 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 ışınlanma kapları ile doldurulmalıdır. Dozimetreler en az üç yüklenmiş ışınlanma kabına yerleştirilmeli ve bu kaplar etrafları benzer veya taklit ürünlerle çevrelenmiş olarak ışınlayıcı içinden geçmelidir. Eğer ürün tek düze olarak paketlenmemişse, dozimetreler daha fazla sayıda kaplara yerleştirilmelidir.

18. Dozimetrelerin konumlandırılması, ışınlanma kabının ebadına bağlı olacaktır. Örneğin; 1x1x0.5 metreye kadar olan kaplarda; kap boyunca dış yüzeyler dâhil 3 boyutlu 20 cm. lik ızgara düzeni uygun olabilir. Eğer en düşük ve en yüksek dozun beklendiği konumlar, daha önceki ışınlayıcı performans karakterinden biliniyorsa, bazı dozimetreler, ortalama doz bölgelerinden kaldırılabilir ve en fazla doz alan bölgelerde 10 cm. lik bir ızgara düzeni teşkil etmek üzere yerleştirilir.

19. Bu işlemin sonuçları, belirlenmiş fabrika parametreleri, ürün yoğunluğu ve yükleme şekli için üründe ve kabın yüzeyindeki minimum ve maksimum absorblanan dozları verecektir.

20. İdeal olarak, doz detay planlaması denemelerinde, daha yüksek hassasiyetleri nedeniyle referans dozimetreler kullanılmalıdır. Rutin dozimetrelere izin verilebilir, ancak onların yanına referans dozimetrelerin, en düşük ve en yüksek dozun beklenen pozisyonlarına ve her bir tersine katlanmış ışınlanma kabının rutin izleme pozisyonuna yerleştirilmesi tavsiye edilir. Dozun gözlemlenen değerleri, tekrarlanmış ölçümlerin sapmalarından da tahmin edilebileceği gibi, tesadüfi belirsizlikler taşıyabilecektir.

21. Rutin dozimetrelerle ölçülen gözlemlenen en düşük doz, tüm ışınlanma kaplarının gereken en düşük dozu aldıklarından emin olunması için, kullanılan rutin dozimetrenin tesadüfi değişkenliği hakkındaki bilgilere göre ayarlanacaktır.

22. Doz haritalaması esnasında, ışınlayıcının parametreleri sabit tutulmalı, izlenmeli ve kaydedilmelidir. Kayıtlar, dozimetri sonuçları ve meydana getirilen diğer kayıtlarla beraber saklanmalıdır.

Elektron Demeti Işınlayıcıları

Dizayn

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

a) Demet karakteristiği; Bunlar; elektron enerjisi, ortalama demet 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, dozimetreler; sahte ürün meydana getiren homojen absorbe edici levhaların tabakaları arasına veya tek düze yoğunluktaki temsil eden ürünlerin tabakaları arasına, elektronların en yüksek yayılma aralığında en az 10 ölçümleme yapılabilecek şekilde yerleştirilmelidir. 18'den 21'inci maddeye kadar da atıf yapılmalıdır.

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

Tekrar Devreye Alma

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

TESİSLER

28. Tesisler, çapraz bulaşmayı önlemek için ışınlanmış ürünlerin ışınlanmamış ürünlerden ayrılmasını sağlayacak şekilde tasarımlanmalı ve çalıştırılmalıdır. Materyallerin kapalı ışınlanma kaplarında işlem gördüğü yerlerde, birinin diğeri ile bulaşması (karışması) riskinin hiç olmaması koşulu ile, ilaç ürünlerini, ilaç olmayan ürünlerden ayırmak gerekmeyebilir. 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 tasarımlandığı 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 proses modu için, dozimetrelerden en az ikisi ışınlamanın tüm zamanı içinde ışın etkisinde kalacak şekilde yerleştirilmelidir.

36. Seri mod için, dozimetrelerin en az ikisi en düşük ışın pozisyonu ile bağlantılı olarak, ışın etkisinde kalacak şekilde yerleştirilmelidir.

37. Devamlı proses modu 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 proses modu için, kaynağın hareketi ve etkide kalma süreleri her seri için izlenmeli kaydedilmelidir.

39. İstenilen dozun verilişi için, kaynak zayıflaması ve kaynak ilaveleri halinde zaman kurgunun veya taşıyıcı band hızının ayarlanması gerekir. Kurgunun veya hızın geçerlilik süresi kaydedilmeli ve buna uyulmalıdır.

Elektron Demeti Işınlayıcıları

40. Her kap üzerine bir dozimetre yerleştirilmelidir.

41. Ortalama demet 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 bırakılışından en az 5 yıl sonrasına kadar (hangisi daha uzun süre ise) saklanmalıdır.

MİKROBİYOLOJİK İZLEME

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

EK-13
TIBBİ ARAŞTIRMA ÜRÜNLERİNİN İMALATI

PRENSİP

Tıbbi araştırma ürünleri, tıbbi ürünlere dair İyi İmalat Uygulamaları prensiplerine ve ayrıntılı kılavuzlarına 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, piyasadaki ürünlerle tedavi edilen hastalara kıyasla, araştırmaya dâhil olanlar için ilave riskler bulunabilir. İİU'nun tıbbi araştırma 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 tıbbi araştırma ürününün serileri arasında tutarlılık bulunması ile tıbbi 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, tıbbi 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.

Bu zorluklar, İİU'nun tıbbi araştırma ürünlerine tatbik edilmesi hususunu tam olarak anlamış ve bu konuda eğitim almış personel gerektirmektedir. Tıbbi araştırma ürünlerinin kalitesi dâhil, klinik araştırmanın tüm yönleriyle nihai sorumluluğunu üstlenen araştırma sponsorlarıyla işbirliği gerekmektedir.

Üretim faaliyetlerindeki artmış karmaşık yapı, etkin bir kalite sistemi gerektirir.

Bu ek, klinik araştırma ürünlerinin siparişi, nakli, iade edilmesi ile ilgili bilgileri de içerir ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzunda belirtilen hükümler de geçerlidir.

Notlar

Araştırma Amaçlı Olmayan Tıbbi 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 tıbbi araştırma ürünü tanımına girmez ve destekleyici veya araştırmacı tarafından temin edilebilirler. Ruhsata konu olup olmamaları ve yeniden ambalajlanıp ambalajlanmamaları fark etmeksizin; destekleyici bu ürünlerin, araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için alınan izin başvurusu/bildirim 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 Rekonstitüsyon

Tıbbi araştırma ürünlerinin hem tamamen hem de kısmen üretimleri; aynı zamanda bölme, ambalajlama veya sunum gibi değişik üretim prosesleri üretim iznine tabidir. Ancak bu izin rekonstitüsyon için gerekli değildir. Bu kuralın amacı açısından, rekonstitüsyon şu basit proseslerden

ibaret olarak anlaşılacaktır:

- Tıbbi araştırma ürününün, araştırmada yer alan gönüllüye uygulanabilmesi amacıyla çözündürülmesi veya disperse edilmesi veya

- Tıbbi araştırma ürün(ler)ünün, uygulama amaçları için taşıyıcı olarak kullanılan başka madd(ler)le seyreltilmesi veya karıştırılması.

Rekonstitüsyon, tıbbi araştırma ürününü elde etmek üzere, etkin madde de dâhil, çeşitli içeriklerin karıştırılması değildir.

Tıbbi araştırma ürünü, rekonstitüsyon olarak tanımlanabilecek bir işlemden önce var olmalıdır.

Rekonstitüsyon prosesi, uygulamanın mümkün olduğunca hemen öncesinde gerçekleştirilmelidir.

Rekonstitüsyon prosesi, klinik araştırma başvurusu/ tıbbi araştırma ürün dosyası ve klinik araştırma protokolü ve diğer ilgili dokümanlarda tanımlanmalı ve tesiste bulundurulmalıdır.

SÖZLÜK

Araştırmacı

Bir merkezde, klinik araştırmaların yürütülmesinden sorumlu kişidir. Araştırma eğer bir takım tarafından gerçekleştiriliyorsa, araştırmacı takımın sorumlu lideridir ve sorumlu araştırmacı olarak tanımlanabilir.

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.

Karşılaştırma Ürünü

Klinik araştırmada referans olarak kullanılan araştırma veya piyasa ürünü ya da plasebodur.

Klinik Araştırma

Bir veya birden fazla merkezde, tıbbi araştırma ürününün/ürünlerinin klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini doğrulamak veya ortaya çıkarmak, tıbbi 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.

Körleme

Araştırmada yer alan bir veya birden çok tarafın, tedavi tasarım(lar)ı hakkında habersiz bırakıldığı bir uygulamadır. Tek körleme, genellikle gönüllünün bilgilendirilmemesini; çift körleme ise genellikle gönüllü, araştırmacı, izleyici ve bazı durumlarda veri analist(ler)inin tedavi tasarım(lar)ı hakkında bilgilendirilmemesini ifade etmektedir. Tıbbi araştırma ürünüyle ilgili olarak körleme, destekleyicinin talimatları doğrultusunda ürün kimliğinin kasten gizlenmesi demektir. Açık çalışma ise, körlenen ürünlerin kimliklerinin açığa vurulmasıdır.

Randomizasyon (Rastgele Yerleştirme)

Yanlılığı (biası) azaltmak amacıyla, gönüllülerin tedavi veya kontrol gruplarına dağıtılmasının bir şans öğesi kullanılarak 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 tıbbi araştırma ürünlerinin sevkiyat için ambalajlanması ve gönderilmesi işlemidir.

Sipariş

Tıbbi araştırma ürününün/ürünlerinin belli bir sayıdaki birimini proses, ambalajlama ve/veya sevk etme talimatıdır.

Tıbbi Araştırma Ürünü

Araştırılan etkin 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 dâhildir.

Tıbbi Araştırma Ürünlerinin İmalatçısı / İthalatçısı

İmalat/ithalat izin sahibidir.

Ürün Spesifikasyon Dosyası

Tıbbi 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.

KALİTE YÖNETİMİ

1. İmalatçı ya da ithalatçı tarafından tasarlanan, oluşturulan ve doğrulanan kalite sistemi, tıbbi 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. Tıbbi 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 tıbbi araştırma ürünlerinin sertifikalandırılmasına ilişkin bilgiler 38 ile 41. Maddelerde verilmiştir.

TESİSLER VE EKİPMAN

5. Tıbbi araştırma ürünlerinin toksisite, etkinlik ve duyarlılık potansiyelleri tam olarak anlaşılmayabilir 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 çözeltisinin seçimine dair bir karar verirken, ürünün çözünürlüğü hesaba katılmalıdır.

DOKÜMANTASYON

Spesifikasyonlar ve Talimatlar

6. Spesifikasyonlar (başlangıç malzemeleri, birincil ambalaj malzemeleri, yarı mamul, 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 (bk. sözlük), daha önceki sürümleri uygun şekilde izleyebilmeyi temin edecek biçimde, sürekli güncellenmelidir. Aşağıdaki belgeleri içermelidir ya da bunlara atıfta bulunmalıdır:

- Başlangıç malzemeleri, ambalajlama malzemeleri, yarı mamul, 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, kontrat verenler ile yapılmış ilgili teknik anlaşmalar,

- Stabilite verileri,
- Depolama ve sevkiyat şartları.

Yukarıdaki listenin kısıtlayıcı 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. Tıbbi araştırma ürünleri normalde, klinik araştırmaya dâhil edilen her bir gönüllü için bireysel bir şekilde ambalajlanır. Kalite kontrolün gerçekleştirilmesi için gerekli birimler ile muhafaza edilecek herhangi bir şahit numune de dâhil 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 tıbbi araştırma ürünlerinin 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 dâhil 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. Tıbbi 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 güvenirliğini temin için, benzer şekilde, gerektiğinde, virüslerin ve biyolojik kökenli diğer katışıkların 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 dâhil 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, güvenirliğini, dağıtımını, işlenmesini, muhafaza edilmesini ve kod- çözme mekanizmalarını tarif etmelidir. Uygun kayıtlar saklanmalıdır.

Ambalajlama

23. Tıbbi 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. Tıbbi 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, tıbbi 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. Araştırılmakta olan tıbbi ürünlere yönelik, etiketleme vasıtasıyla, kullanıcıların korunmalarını ve takiplerini, ürünün ve araştırmanının tanımlanmasını ve araştırılmakta olan tıbbi ürününün doğru kullanımını sağlayan bir yöntem yürütülmedir. Aşağıdaki bilgiler yokluğuna haklı bir sebep gösterilmedikçe, örn; elektronik randomizasyon sistemi kullanımı gibi, etiketlerin 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[1] 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 imkân veren bir araştırma referans kodu,

e) gönüllü kodu /tedavi numarası ve ilgili olduğunda, protokol numarası; f)sorumlu araştırmacının ismi (eğer (a) veya (d) kısmına dâhil 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,

i) 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, tıbbi 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 sekonder ambalaj üzerindeki etiketin içeriğine dair gereklilikler tablo 1’de özetlenmiştir. Diğer diller de dâhil 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 dâhil edilmelidir:

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;,

---

[1] Kapalı körleme araştırmalarda etiket, “plasebo veya [isim/tanımlayıcı] + [doz/potens]” şeklinde bir ifade içermelidir.

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 imkân veren bir araştırma referans kodu,

e) gönüllü kodu/tedavi numarası ve ilgili olduğunda, protokol numarası.

30. Birincil ambalaj blister paketi veya ampul gibi, üzerinde 26. maddede gerekli görülen özelliklerin yazılamayacağı 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,

d) şayet başka bir yerde açıklanmamışsa araştırmanın, araştırmacının, merkezin ve destekleyicinin tespitine imkân veren bir araştırma referans kodu,

e) gönüllü kodu /tedavi numarası ve ilgili olduğunda, protokol numarası.

31. Yukarıda bahsedilen belirli bilgileri netleştirmek için, semboller ve açıklamalı resimler eklenebilir. Ek bilgilere, uyarılara ve/veya kullanım talimatlarına da yer verilebilir.[2]

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) arasştırma 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. İlave etiket eski kullanım tarihi üzerine konabilir ama kalite kontrol sebeplerinden ötürü, orijinal seri numarası üzerine konamaz. İlave etiketleme işlemi, Kurumca izinli üretici tarafından yapılmalıdır. Ancak, geçerli gerekçeler gösterildiği takdirde ve Kurum izni olduğu durumlarda bu işlem tercihen eczacı veya uygun eğitim almış klinik araştırma izleyici/izleyicileri tarafından sorumlu araştırmacının gözetimi altında yapılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayınlanan "Klinik Araştırmalarda Kullanılan Araştırma Ürünlerinin Depolanması ve Dağıtılmasına İlişkin Kılavuz" ve İİU (GMP) ilkelerine göre denetlenerek uygun bulunan araştırma ürünü depolama faaliyeti gösteren depolarda; yalnızca klinik araştırma ürünü/ürünlerinin kullanım tarihini değiştirme faaliyeti ile sınırlı kalmak kaydıyla yapılabilir. Söz konusu depolarda bu işlem; depodan sorumlu eczacı mesuliyetinde, uygun eğitim almış klinik araştırma izleyici/izleyicileri tarafından, İİU (GMP) ilkelerine, standart çalışma yöntemlerine ve ilgili mevzuata uygun olarak ve uygulanabilir olduğu durumlarda sözleşme altında gerçekleştirilmelidir.

Bu ilave etiketleme işlemi hem araştırma dosyasında hem de seri kayıtlarında düzgün biçimde belgelenmelidir.

KALİTE KONTROL

34. Süreçler standartlaştırılamayacağından ya da tam olarak valide edilemeyeceğinden, her bir serinin kendi spesifikasyonlarını karşılamasının temininde test işlemi daha çok önem kazanır.

35. Kalite kontrol, Ürün Spesifikasyon Dosyasına ve gereken bilgilere uygun olarak ifa edilmelidir. Körlemenin etkililiği doğrulanmalıdır ve kaydedilmelidir.

---

[2] Örn. Sitotoksik ürünler veya özel saklama koşulları gerektiren ürünler için etiketler.

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 (örn. analitik test ve serbest bırakma gerektirenler) veya yarı mamullerin üretici kontrolü dışına gönderildiği durumlarda, bunlardan referans numunesi alınmalıdır.

Saklama numunesi; her ambalajlama periyoduna /denemesine dair saklanan bitmiş ürün serisine dair bir ambalajlanmış birim. Tanımlama sebebiyle saklanmalıdır. Örneğin; ambalajlama, etiketleme, kullanma talimatı, seri numarası, son kullanma tarihi bilgilerinin kontrolü bu numunenin alınmasını gerektirebilir.

Birçok örnek, referans ve saklama numunelerinin aynı sunulduğunu göstermektedir, yani tamamen ambalajlanmış birimler halinde. Bazı durumlarda, referans ve saklama numuneleri birbiriyle değiştirilebilir. Körlenmiş ürünler de dâhil, tıbbi araştırma ürünlerinin referans ve saklama numuneleri, serinin kullanıldığı son klinik araştırmanın resmen durdurulmasından veya araştırmanın bitirilmesinden sonra, hangisi daha uzunsa, en az 2 yıl süreyle saklanmalıdır.

Tutarsız araştırma sonuçlarının soruşturulması halinde ve soruşturmanın bir parçası olarak ürünün kimliğinin teyidine imkân vermek üzere, klinik raporun hazırlanmasına dek, saklama numunesi bulundurulmasına özen gösterilmelidir.

37. Referans ve saklama numunelerinin bulundurulduğu yer, sponsor ve üretici(ler) arasında yapılacak bir teknik anlaşma ile tanımlanmalı ve otoritenin erişimine izin vermelidir.

Referans numuneleri; klinik araştırma izni için sunulan araştırma ürünü dosyasına uygun olarak seri üzerinde en azından bir tam analitik kontrolün yapılması için uygun büyüklükte olmalıdır. Saklama numunelerinde son ambalajlamaya dair bilginin, bu kayıtların yeterli bilgi temin etmesi şartıyla, yazılı ya da elektronik olarak saklanması kabul edilebilir. Elektronik kayıt kullanılması durumunda, bu sistem Ek 11 gerekliliklerine uygun olmalıdır.

SERİLERİN SERBEST BIRAKILMASI

38. Tıbbi araştırma ürünlerin serbest bırakılması (bk. Madde 43) mesul müdürün ilgili gerekliliklerin karşılandığını onaylamasına dek gerçekleşmemelidir. Mesul müdür 40. Maddede yer alan hususları göz önünde bulundurmalıdır.

39. Ülkemizde ve diğer ülkelerde imal edilmiş tıbbi araştırma ürünleri İİU ilkelerini karşılamalıdır.

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, proseslerin 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 tıbbi araştırma ürünleri ya da karşılaştırma ürünlerinin ihracat için imalatına, ihraç 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.

Yukarıdaki unsurların ilişkili olup olmadığını ürünün menşei ülkesi, imalatçı, ürünün pazar durumu (Türkiye'de veya diğer ülkelerde ruhsatlı olup olmadığı) ile geliştirme süreci gibi etkenler belirler.

Sponsor, mesul müdürün seriyi sertifikalandırırken hesaba kattığı unsurların, gereken bilgileri karşılıyor olduğunu güvence altına almalıdır. Ayrıca Madde 44'e bakınız.

41. Tıbbi araştırma ürünlerinin farklı mesul müdürlerin gözetimi altında, birbirinden farklı tesislerde üretilmesi ve ambalajlanması durumunda, uygulanabilir olduğu sürece tavsiyelere uyulmalıdır.

42. Ambalajlama ve etiketleme; mevzuata uygun olarak izin verilen yerlerde ve bu mevzuatın izin verdiği şekilde, tercihan eczacı veya uygun eğitim almış klinik araştırma izleyici/izleyicileri tarafından, sorumlu araştırmacının gözetimi altında araştırma merkezinde veya Kurum tarafından denetlenerek uygun bulunmuş olan araştırma ürünü depolama faaliyeti gösteren depolarda; depodan sorumlu eczacı mesuliyetinde uygun eğitim almış klinik araştırma izleyici/izleyicileri tarafından gerçekleştirilir. Destekleyici söz konusu işlemlerin, İİU (GMP) ilkelerine, ilgili mevzuata uygun olarak gerçekleştirilmesinden ve yeterince belgelendirilmesini sağlamaktan sorumludur.

SEVKİYAT

43. İki aşamalı bir serbest bırakma prosedürünün tamamlanmasına dek, tıbbi araştırma ürünleri destekleyicinin kontrolünde kalmalıdır: Mesul Müdür tarafından sertifikasyon; ilgili gerekliliklerin (klinik bir araştırmanın başlatılması) yerine getirilmesini takiben serbest bırakma. Sponsor, klinik araştırma başvurusunda verilen ve mesul müdürce benimsenen detaylar ile Kurum tarafından nihai olarak onaylanan bilgilerin tutarlı olmasını sağlamalıdır. Bu gerekliliği yerine getirmek için uygun düzenlemeler yapılmalıdır. Pratik olarak bu durum, ürün spesifikasyon dosyası için bir değişiklik kontrol prosesi yoluyla sağlanabilir ve mesul müdür ile sponsor arasındaki teknik anlaşmada tanımlanır.

44. Tıbbi araştırma ürünlerinin sevkiyatı, sevkiyat emrinde destekleyici tarafından ya da onun adına verilen talimatlara göre yürütülmelidir.

45. Tıbbi 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. Tıbbi 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 imkânı sağlanmalıdır.

ŞİKÂYETLER

48. Ürünün kalitesinden doğabilecek bir şikâyete 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 dâhil edilmelidir.

GERİ ÇEKME VE İADELER

Geri Çekme

49. Tıbbi 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. Tıbbi araştırma ürünleri, onaylı, yazılı usullerde belirtilen ve destekleyicinin tanımladığı, üzerinde mutabık kalınan şartlarda iade edilmelidir.

52. İade edilen tıbbi araştırma ürünleri açıkça tanımlanarak, uygun şekilde denetlenen, bu amaca tahsis edilmiş bir alanda saklanmalıdır. İade edilen tıbbi ürünlerin envanter kayıtları tutulmalıdır.

İMHA

53. Kullanılmayan ve/veya iade edilen, tıbbi araştırma ürünlerinin imhasından destekleyici sorumludur. Tıbbi 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, tıbbi 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. Tıbbi araştırma ürünleri imha edilirken, imhaya dair tarihli/onaylı bir sertifika ya da destekleyiciye verilmeli ve bu konuda Kurum bilgilendirilmelidir. Bu belgeler, serileri ve/veya katılan gönüllü sayıları ile fiili olarak imha edilen miktarı açıkça tanımlamalı veyahut bunların takibine olanak sağlamalıdır.

EK-1 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[3] araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve doz/potens,

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 imkân veren bir deneme referans kodu,

e) gönüllü kodu /tedavi numarası ve ilgili olduğunda, protokol numarası,

f) sorumlu araştırmacının ismi (eğer (a) veya (d) kısmına dâhil edilmemişse),

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; kullanılabileceği 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 Ambalajlamanın her ikisi için (Madde 26)

a[4]'dan k'ya kadar olan maddeler

PRİMER AMBALAJ

Primer ve seconder ambalaj birlikte kaldığı sürece (Madde 29)[5]

a[6] b[7] c d e

PRİMER AMBALAJ

Blisterler veya küçük ambalajlama birimleri (Madde 30)[5]

a[6] b[7,8] c d e

---

[3] Kapalı körleme araştırmalarda etiket, "plasebo veya [isim/tanımlayıcı] + [doz/potens]" şeklinde bir ifade içermelidir

[4] 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 (Madde 27).

[5] Dış ambalaj Madde 26'da sıralanan özellikleri taşıyorsa.

[6] Ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırma ihtiyacı hakkında bilgi verebilecek esas kişinin adresi ve telefon numarasının etiket üzerinde görünmesi gerekmez.

[7] Ağızdan alınan katı doz biçimleri için, 'kullanım yolu' çıkarılabilir.

[8] Farmasötik dozaj biçimi ile dozaj birimi miktarı çıkarılabilir.

EK-2 SERİ SERTİFİKASYONUNUN İÇERİĞİ

1) Klinik araştırma başvurusunda belirtildiği şekilde, ürünlerin isimleri/tanımlayıcıları

2) Sponsor protokol kod numarası

3) Doz miktarı

Araştırma ürününün aktif maddesinin tanımlayıcı adı ve birim doz başına düşen miktarı (plasebo dâhil). Bu bilginin sağlanma yöntemi, körlemeyi etkilememelidir.

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) Sertifikayı düzenleyen mesul müdürün bulunduğu üreticinin adı ve adresi

9) 8.maddede belirtilen üretim tesisine dair üretim yeri izin belgesi

10) Yorumlar, özel notlar

11) Mesul müdürce alakalı olduğu düşünülen ek bilgi.

12) Sertifikasyon beyanı.

13) "Bu serinin klinik araştırmalarla ilgili mevzuata uygunluğunu onaylarım"

14) Sertifikayı imzalayan mesul müdürün adı

15) İmza

16) İmzanın tarihi

EK-14

İNSAN KANI VEYA PLAZMASINDAN ELDE EDİLEN TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI

İÇİNDEKİLER

Sözlük

1. Kapsam
2. Prensipler
3. Kalite Yönetimi
4. İzlenebilirlik ve Toplama Sonrası Önlemler
5. Tesisler ve ekipmanlar
6. Üretim
7. Kalite Kontrol
8. Yarı Mamul ve Bitmiş Ürünlerin Serbest Bırakılması
9. Plazma havuzu numunelerinin saklanması
10. Atık imhası

SÖZLÜK

Fraksiyonasyon amaçlı plazma

Fraksiyonasyon amaçlı plazma; antikoagülan içeren bir kapta 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 kısmı olup plazmadan elde edilen tıbbi ürünlerin, özellikle insan kaynaklı albümin, koagülasyon faktörleri ve immünoglobulinlerin üretimi için kullanılmaktadır ve Avrupa (veya ilgili diğer) Farmakopesi (A.F.) "Fraksiyonasyon amaçlı insan plazması" monografında tanımlanmıştır.

Fraksiyonasyon, fraksiyonasyon tesisi

Fraksiyonasyon, bir tesiste (fraksiyonasyon tesisi) plazma bileşenlerinin çöktürme ve kromatografi gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal yöntemlerle ayrıştırıldığı/saflaştırıldığı bir üretim prosesidir.

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.

İşleme

İşleme, kanın toplanmasından bir kan bileşeninin elde edilmesine kadarki sürede gerçekleştirilen kan bileşeninin hazırlanmasındaki herhangi bir adımdır; örneğin kan bileşenlerinin ayrıştırılması ve dondurulması. Bu ekte, işleme, aynı zamanda fraksiyonasyon için kullanılacak olan plazmaya özgü olarak kan kuruluşunda gerçekleştirilen işlemleri de kapsamaktadır.

İyi Uygulama Kılavuzları

İyi uygulama kılavuzları, kan kuruluşlarındaki kalite sistemleri için tanımlanan ulusal standartlar ve spesifikasyonlar hakkında yorum sunmaktadır.

Kan

Tek bir (insan) donörden alınan ve transfüzyon veya diğer üretim amaçları için işlenen tam kandır.

Kan bileşeni

Bir kan bileşeni, konvansiyonel kan bankacılığı metodolojisi (örn. santrifügasyon, filtrasyon, dondurma) kullanılarak çeşitli yöntemlerle hazırlanabilen terapötik bir kan öğesidir (kırmızı hücreler, beyaz hücreler, plateletler ve plazma). Hematopoetik progenitör hücreleri kapsamaz.

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 dâhildir.

Kan Kuruluşu Sorumlu Kişisi

Kan veya kan bileşenlerinin her ünitesinin; yürürlükteki yasalara uygun olarak toplanmasını, test edilmesini, işlenmesini, depolanmasını ve dağıtılmasını sağlamakla yükümlü ve ruhsatlandırma gibi işlemlerde Bakanlığa bilgi temin edebilecek kişi.

Kan ürünleri

Kan ürünü, insan kanı veya plazmasından üretilen herhangi bir terapötik üründür.

Kontratlı Fraksiyonasyon Programı

Bir fraksiyonasyoncunun/üreticinin ulusal tesisinde, başka ülkelerden gelen başlangıç maddesini kullanarak iç piyasasına sürülme amacı taşımayan ürünler ürettiği kontratlı fraksiyonasyondur.

Mesul Müdür

Mesul müdür; (biyolojik) etkin maddelerin veya bitmiş ürünlerin her bir serisinin, yürürlükteki yasalara göre ve spesifikasyonlarına ve/veya ruhsat gerekliliklerine uygun olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini güvence altına almakla sorumlu olan ve Beşeri Tıbbi Ürünlerin İmalathaneleri Hakkında Yönetmelikte bahsedilen kişidir.

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.

Not: Bu ekte geçen Kurum tabiri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nu, Bakanlık tabiri ise bir bütün olarak Sağlık Bakanlığı'nı ifade eder.

1. KAPSAM

1.1 Bu ekteki hükümler, ülkede fraksiyonlarına ayrılmış veya ülkeye 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. Ulusal mevzuata uyumlu olarak, bu gereklilikler aynı zamanda tıbbi cihazlara yerleştirilmiş 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 toplanması, işlenmesi, saklanması ve sevkiyatına yönelik spesifik İyi İmalat Uygulamaları (İİU) gerekliliklerini tanımlamaktadır.

1.3 Bu ek, başlangıç maddesinin diğer ülkelerden ithal edilmesi ve diğer ülkeler için kontratlı fraksiyonasyon programları durumları için spesifik hükümlere de değinir.

1.4 Bu ek, transfüzyona yönelik kan bileşenleri için geçerli değildir.

2. PRENSİPLER

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 dâhil) 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 dâhil olmak üzere sonraki üretim prosedürlerine bağlıdır.

2.2 Prensipte, tıbbi ürünler için başlangıç materyali olarak kullanılacak etkin maddelerin İyi İmalat Uygulamaları (bk. 2.1) prensipleri ve kılavuzlarına uygun olması gerekmektedir. İnsan kanından veya plazmasından elde edilen başlangıç maddeleri için ise; toplama, hazırlama ve test işlemlerinde rol alan kan kuruluşları için ulusal veya uluslararası gereklilikler takip edilmelidir. Toplama, hazırlama ve test işlemleri, standartların ve spesifikasyonların tanımlandığı uygun bir kalite sistemi uyarınca gerçekleştirilmelidir. Ayrıca, izlenebilirlik ve istenmeyen ciddi etkiler ile donörden alıcıya kadar istenmeyen ciddi olay bildirimleri için ulusal veya uluslararası gereklilikler uygulanmalıdır. Buna ek olarak, ilgili farmakope monografları da gözetilmelidir.

2.3 Başka ülkelerden ithal edilen ve ülke içerisinde kullanımı veya dağıtımı düşünülen, insan kanı veya plazmasından elde edilen tıbbi ürünlerin üretimi amacıyla kullanılan başlangıç maddesinin ulusal standartları karşılaması gerekmektedir.

2.4 Kontratlı fraksiyonasyon programları için; diğer ülkelerden ithal edilen başlangıç maddesi, kan bileşenlerine dair ulusal veya eşdeğer düzeydeki kalite ve güvenilirlik gerekliliklerine uygun olmalıdır. Ülke içerisinde yürütülen faaliyetler İİU ile tamamen uyumlu olmalıdır. Kan kuruluşlarının kalite sistemiyle alakalı ulusal standartlara ve spesifikasyonlara, izlenebilirlik gerekliliklerine, istenmeyen ciddi etkilerin ve olayların bildirimi ile DSÖ kılavuzları ve tavsiyelerine önem verilmelidir.

2.5 Bu nedenle, toplama işlemi ve testlerini takip eden sonraki tüm adımlar (örn. işleme (ayrıştırma dâhil), dondurma, saklama ve üreticiye sevkiyat) İyi İmalat Uygulamaları prensipleri ve kılavuzları uyarınca gerçekleştirilmelidir. Normal koşullarda, bu aktiviteler, üretim yeri izin belgesi olan bir kuruluşta mesul müdür gözetiminde gerçekleştirilmelidir. Ancak bir kan kuruluşunda, fraksiyonasyon amaçlı plazma ile ilgili spesifik bir proses adımı gerçekleştirildiğinde, bir kan kuruluşu sorumlu kişisinin bulunması ve sorumluluğu halinde, özel bir mesul müdür ataması 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 İİU 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 (bk. 3.5) mesul müdürü bu sözleşmenin oluşturulmasında rol almalıdır. Mesul müdür, kan kuruluşunun sözleşmeye uygun olduğunu doğrulamak için denetimler gerçekleştirmelidir.

2.6 Ulusal mevzuata bağlı olarak, plazmadan elde edilen tıbbi ürünlerin başlangıç maddesiyle alakalı dokümantasyona ve diğer düzenlemelere ilişkin spesifik gereklilikler Plazma Ana Dosyası'nda tanımlanmaktadır.

3. KALİTE YÖNETİMİ

3.1 Kalite yönetimi; kan kuruluşunda donör seçiminden, bitmiş ürün üreticisi tarafından bitmiş ürünün sevkiyatına kadar tüm aşamaları kapsamalıdır. Ulusal veya uluslararası gereklilikler uyarınca izlenebilirlik, her bir bağışa kadar ve plazmanın fraksiyonasyon tesisine sevkiyatı da dâhil kan kuruluşu tarafından doğru tanımlama prosedürleri, kayıt muhafazası ve uygun etiketleme sistemi yoluyla güvence altına alınmalı ve üretici tarafından, bitmiş ürünün ileriki üretim ve dağıtım süreci boyunca sürdürülmelidir.

3.2 Tıbbi ürünlerin üretimi için kaynak materyal olarak kullanılan kan veya plazma kan kuruluşları tarafından toplanmalı ve işlenmeli ve ulusal veya uluslararası standartlara uygun kalite sistemlerine sahip olan laboratuvarlarda test edilmelidir. Kan kuruluşları ruhsatlı olmalı ve ülke yetkili otoritesi tarafından düzenli olarak denetlenmelidir. Kontratlı fraksiyonasyon programları, üretici tarafından Bakanlığa bildirilmelidir.

3.3 Plazma başka ülkelerden ithal ediliyorsa, yalnızca onaylanmış tedarikçilerden satın alınmalıdır (örn: kan kuruluşları, dış depolar dâhil). Fraksiyonasyon tesisi/üretici tarafından tanımlandığı şekilde başlangıç materyali spesifikasyonlarında tedarikçilerin adları verilmeli ve ithalatı yapan ülke yetkili otoritesi (örn. bir denetimi müteakiben) ve ithalatı yapan fraksiyonasyon tesisinin mesul müdürü tarafından kabul edilmelidir. Başlangıç materyali olarak plazmanın (fraksiyonasyon amaçlı plazma) sertifikasyonuna ve serbest bırakılmasına Bölüm 6.8'de değinilmiştir.

3.4 Denetimler de dâhil tedarikçi kalifikasyonu, fraksiyonasyon tesisi/bitmiş ürün üreticisi tarafından, test laboratuvarını da içerecek şekilde, yazılı prosedürlere göre gerçekleştirilmelidir. Tedarikçilerin yeniden kalifikasyonu, risk bazlı bir yaklaşım göz önüne alınarak 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 dâhil).

Kan kuruluşu tarafından tedarik edilen tüm birimlerin test sonuçları, fraksiyonasyon tesisine / tıbbi ürün üreticisine sunulmalıdır. Buna ek olarak, hizmet alınan herhangi bir fraksiyonasyon basamağı 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 (iz sürme ünitelerini[1] ayırmak için) önce envanterde bekletme süresi (dâhili 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. İZLENEBİLİRLİK VE TOPLAMA SONRASI 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 dâhil) ile fraksiyonasyon tesisi/üretici arasındaki sözleşmeler (3.5'te belirtildiği gibi), izlenebilirliğin ve toplama sonrası önlemlerin, plazmanın toplanmasından itibaren nihai ürünlerin serbest bırakılmasından sorumlu tüm üreticilere kadarki zinciri kapsadığından emin olunmalıdır.

4.5 Kan kuruluşları, istenmeyen ciddi olaylar ve etkiler dâhil olmak üzere, ürünün kalitesini ve güvenilirliğini etkileyebilecek olayları ve donör kabulünden veya plazmanın serbest bırakılmasından sonra tespit edilen ilgili bilgileri, örn. iz sürme bilgileri[2] (toplama sonrası bilgiler) fraksiyonasyon tesisine/üreticiye bildirmelidir. Fraksiyonasyon tesisi/üretici başka bir ülkede bulunuyorsa, bu bilgi, ilgili plazmadan herhangi bir ürünün üretildiği ülkedeki serbest bırakmadan sorumlu üreticiye iletilmelidir. Her iki durumda da, bitmiş ürünün kalite ve güvenilirliği ile alakalı ise, bu bilgi Kuruma iletilir.

4.6 Bölüm 4.5'te tanımlanan bildirim prosedürü, Bakanlıkça kan kuruluşunda yapılan denetimin, mevcut bir ruhsatın/sertifikanın/onayın iptaliyle sonuçlanması 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"ın güncel versiyonunda tanımlanan şekilde toplama sonrası önlemler bulunmalıdır.

Kan kuruluşu ve fraksiyonasyon tesisi/üretici birbirlerini şu durumlarda bilgilendirmelidirler, bağışı takiben:

---

[1] Yüksek riskli bir donörden alınan kanın, işlenmekten hariç tutulması gerektiği tespit edilmeden önce (örneğin bir pozitif test sonucundan dolayı), tanımlı bir süre boyunca (ulusal veya AB bazlı tanımlandığı şekilde) donörlerce bağışlanan plazma üniteleridir.

[2] Daha önce viral markerleri negatif bulunan bir donörün sonraki kan bağışında, viral markerlerden herhangi biri veya viral enfeksiyona yol açabilecek herhangi bir diğer risk faktörü pozitif bulunduğunda ortaya çıkan bilgi.

- Donörün gerekli donör sağlık kriterlerini karşılamadığı tespit edildiğinde,
- Daha önce viral markerleri negatif bulunan bir donörün sonraki kan bağışında viral markerlerden herhangi birinin pozitif bulunması durumunda,
- Viral markerlerin kabul edilen prosedürler doğrultusunda test edilmediği anlaşıldığında,
- Donörde, plazmadan elde edilen ürünlerle potansiyel olarak bulaşabilen bir ajanın yol açtığı enfeksiyöz bir hastalık geliştiğinde (HBV, HCV, HAV ile diğer non-A, non-B, non-C hepatit virüsleri, HIV1 ve 2 ve mevcut bilgiler ışığında diğer ajanlar),
- Donörde, Creutzfeldt-Jakob hastalığı gelişirse (CJD veya vCJD),
- Kan veya kan bileşeni alıcısında, donörle ilişiği olduğunu gösteren veya kaynağı bulmaya dönük donöre kadar taranabilecek, transfüzyon sonrası enfeksiyon gelişirse.

Yukardaki vakaların herhangi birinde, seri dokümanlarının daima yeniden bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Söz konusu seri için geri çekme gereği; olayda rol alan bulaşıcı ajan, havuzun boyutu, bağış ile serokonversiyon arasındaki süre, ürünün doğası ve üretim metodu gibi hususlar göz önüne alınarak dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

5. TESİSLER VE EKİPMANLAR

5.1 Mikrobiyolojik kontaminasyonu veya plazma havuzuna yabancı madde girişini en aza indirmek için, plazma ünitelerinin eritilmesi ve birleştirilmesi, en azından İİU Kılavuzu Ek 1'de tanımlanan Sınıf D gerekliliklerine uygun bir alanda gerçekleştirilmelidir. Yüz maskeleri ve eldivenler de dâhil olmak üzere, uygun kıyafetler giyilmelidir. Üretim prosesi sırasındaki diğer tüm açık müdahaleler, İİU Kılavuzu Ek 1'in gerekliliklerine uygun koşullar altında yapılmalıdır.

5.2 Çevresel izleme, plazma kaplarının "açılması" sırasında ve sonraki eritme ve birleştirme proseslerinde, İİU Kılavuzu Ek 1 uyarınca düzenli olarak gerçekleştirilmelidir.

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 önce ve sonra, üretim adımları için dedike ve farklı alanlar 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. Validasyon, 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"ın son versiyonuna göre yapılmalıdır.

6. ÜRETİM

Başlangıç maddesi

6.1 Başlangıç maddesi, ilgili farmakopenin ilgili tüm monografларındaki gerekliliklere ve Plazma Ana Dosyası da dâhil olmak üzere, ilgili ruhsat dosyasında belirtilen koşullara uygun olmalıdır. Bu gereklilikler kan kuruluşu ile fraksiyonasyon tesisi/üretici arasındaki yazılı sözleşmede tanımlanmalı ve kalite sistemi ile kontrol edilmelidir.

6.2 Kontratlı fraksiyonasyon programları için ithal edilen başlangıç materyali 2.4'te belirtilen gerekliliklere uygun olmalıdır.

6.3 Toplama türüne bağlı olarak (tam kan toplama veya otomatik aferez) farklı proses adımları gerekli olabilir. Tüm proses adımları (santrifügasyon ve/veya ayrıştırma, numune alma, etiketleme, dondurma) yazılı prosedürlerle tanımlanmalıdır.

6.4 Başta etiketleme sırasında olmak üzere, birim ve numunelerde meydana gelebilecek karışıklıklar ve kontaminasyondan (örn. tüp segmentlerini keserken/kapları kapatırken) kaçınılmalıdır.

6.5 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 *"Fraksiyonasyon Amaçlı İnsan Plazması"* ile ilgili olduğu takdirde monograf no. 1646 *"Virüs inaktivasyonu için birleştirilmiş ve işlem görmüş insan plazması"* veya ilgili diğer farmakopeler).

6.6 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.

Fraksiyonasyon amaçlı plazmanın başlangıç maddesi olarak sertifikasyonu/serbest bırakılması

6.7 Fraksiyonasyon amaçlı plazma, sadece bitmiş ürünün üretimi için gerekli kaliteyi sağlayan sistemler ve prosedürler ile serbest bırakılmalıdır (bir karantina statüsünden). Fraksiyonasyon amaçlı plazmanın ilgili yazılı sözleşmelerde tanımlı gereklilikler ve spesifikasyonlara uygun olduğu ve tüm adımların uygun görülen şekilde İyi Uygulama ve İİU Kılavuzları uyarınca gerçekleştirildiği, kan kuruluşu sorumlu kişisi (veya diğer ülkelerde kanın/plazmanın toplanması durumunda, eşdeğer sorumluluklara ve kalifikasyona sahip bir kişi) tarafından belgelendirildikten sonra plazma fraksiyonasyon tesisi/üreticisine gönderilmelidir.

6.8 Plazma birimleri fraksiyonasyon tesisine alındıktan sonra mesul müdür sorumluluğunda fraksiyonasyon için serbest bırakılmalıdır. Bu mesul müdür, plazmanın ilgili tüm monograflara ve ilgili ruhsat dosyasında belirtilen koşullara (uygulanabilir ise, Plazma Ana Dosyası dâhil) veya plazmanın kontratlı fraksiyonasyon programları için kullanılacağı durumlarda, 2.4'te belirtilen gerekliliklere uyduğunu doğrulamalıdır.

Fraksiyonasyon amaçlı plazmanın işlenmesi

6.9 Fraksiyonasyon prosesinde kullanılan adımlar, ürün ve üreticiye göre değişiklik göstermekte olup, genelde potansiyel kontaminasyonun inaktivasyonuna ve/veya uzaklaştırılmasına katkıda bulanabilecek birkaç fraksiyonasyon/saflaştırma prosedürü içermektedir.

6.10 Birleştirme, havuzdan numune alma ve fraksiyonasyon/saflaştırma ve virüs inaktivasyonu/uzaklaştırma proseslerine ilişkin gereklilikler tanımlanmalı ve bütünüyle uygulanmalıdır.

6.11 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.

6.12 Yeniden işleme veya yeniden çalışma ancak bir kalite risk yönetimi uygulaması gerçekleştirildikten sonra ve ilgili ürün ruhsatında tanımlı işleme adımları kullanılarak gerçekleştirilebilir.

6.13 Bir virüs azaltma prosesine tabi tutulmuş ürünleri veya yarı mamulleri böyle bir prosese tabi tutulmayanlardan açıkça ayırmaya/ayırt etmeye yönelik bir sistem kullanılmalıdır.

6.14 Kapsamlı bir risk yönetim prosesinin sonucuna bağlı olarak (epidemiyolojideki olası farklılıkları dikkate alarak), farklı kaynakları olan plazma/yarı mamullerin aynı tesiste işlenmesi durumunda, net bir ayrımı ve tanımlı valide edilmiş temizlik prosedürlerini içerecek şekilde, kampanya bazında üretim benimsenmelidir. Bu tür önlemlerle ilgili gereklilikler, "Guideline on Epidemiological Data on Blood Transmissible Infections, EMEA/CPMP/BWP/125/04"a dayandırılabilir.

6.15 Risk değerlendirme süreci, kontratlı fraksiyonasyon programı durumlarında, dedike

ekipman kullanımı gerekip gerekmediğini göz önünde tutmalıdır.

6.16 Saklanması planlanan yarı mamuller için stabilite verilerine dayalı bir raf ömrü belirlenmelidir.

6.17 Nakliye zincirinin herhangi bir aşamasındaki yarı mamul ve bitmiş tıbbi ürünlere ilişkin saklama ve taşıma aşaması belirtilip kaydedilmelidir. Kalifiye edilmiş ekipman ve valide edilmiş prosedürler kullanılmalıdır.

7. KALİTE 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 farmakope monografları uyarınca, uygun hassasiyet ve özgünlükteki test yöntemleri kullanılarak test edilmelidir.

8. YARI MAMUL VE BİTMİŞ ÜRÜNLERİN SERBEST BIRAKILMASI

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. uygulanabilir ise, Plazma Ana Dosyası) ile uyumlu bulunan seriler serbest bırakılmalıdır.

8.2 Kurum içinde işlenmesi ve farklı bir tesise dağıtımı planlanan yarı mamuller ve bitmiş ürünler mesul müdür tarafından, onaylı ürün ruhsatnamesine uygun olarak serbest bırakılmalıdır.

8.3 Kontratlı fraksiyonasyon programlarında kullanılan yarı mamullerin ve bitmiş ürünlerin serbest bırakılması, kontratı veren taraf ile anlaşılan standartlara dayanarak ve İİU standartlarına uyumlu bir şekilde, mesul müdür tarafından gerçekleştirilmelidir.

9. PLAZMA HAVUZU NUMUNELERİNİN SAKLANMASI

Bir plazma havuzu birden fazla seri ve/veya ürün üretiminde kullanılabilmektedir. 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. ATIK İMHASI

Atık, tek kullanımlık ve reddedilmiş ürünlerin (örn; kontamine birimler, enfekte donörlerden alınan birimler, tarihi geçmiş kan, plazma, yarı mamul veya bitmiş ürünler) güvenli ve belgelendirilmiş şekilde saklanması ve imhası için yazılı prosedürler bulunmalıdır.

Kan ve Kan ürünleri ile ilgili mevzuat:

Aşağıda, bunlarla kısıtlı olmamak üzere bu ek ile ilişkili ilave mevzuata yer verilmiş olup üretim yeri izni, ruhsatlandırma, İİU ve ilgili diğer konular ile ek boyunca yapılan atıfları kapsamaz.

Mevzuat	Dayanak/Atıflar
5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu	-

Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği	5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu
Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi	5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği 2002/98/EC sayılı Avrupa Birliği Direktifi 2004/33/EC sayılı Avrupa Birliği Direktifi 2005/61/EC sayılı Avrupa Birliği Direktifi 2005/62/EC sayılı Avrupa Birliği Direktifi

EK-15
KALİFİKASYON VE VALİDASYON

PRENSİP

Bu ek, tıbbi ürünlerin üretiminde kullanılan tesislere, ekipmanlara, yardımcı ünitelere ve proseslere uygulanabilecek kalifikasyon ve validasyon prensiplerini tarif eder ve ayrıca etkin maddeler için, Kısım 2'ye ilave gereklilikler getirmeksizin, destekleyici opsiyonel bir kılavuz olarak kullanılabilir. Üreticilerin, ürünün ve prosesin yaşam döngüsü boyunca kalifikasyon ve validasyon yoluyla belirli işlemlerinin kritik yönlerini kontrol etmeleri bir İİU gerekliliğidir. Ürünün kalitesini etkileyebilecek olan tesislerdeki, ekipmanlardaki, yardımcı ünitelerdeki ve proseslerdeki planlı tüm değişiklikler resmi olarak belgelendirilmeli ve valide durum veya kontrol stratejisi üzerindeki etki değerlendirilmelidir. Tıbbi ürünlerin üretiminde kullanılan bilgisayarlı sistemler de Ek 9 gereklilikleri doğrultusunda valide edilmelidir. ICH Q8, Q9, Q10 ve Q11'de sunulan ilgili görüşler ve yönlendirmeler de ayrıca göz önünde bulundurulmalıdır.

GENEL

Tıbbi ürünün yaşam döngüsü boyunca bir kalite risk yönetimi yaklaşımı uygulanmalıdır. Kalite risk yönetim sisteminin bir parçası olarak kalifikasyon ve validasyonun kapsamı ve sınırları üzerine verilen kararlar; tesislere, ekipmanlara, yardımcı ünitelere ve proseslere dair gerekçelendirilmiş ve belgelendirilmiş bir risk değerlendirmesine dayandırılmalıdır. Geriye dönük validasyon artık kabul edilebilir bir yaklaşım olarak görülmemektedir.

Üreticinin kendi programları dışındaki kaynaklardan elde edilmiş olarak kalifikasyon ve/veya validasyon çalışmalarını destekleyen veriler, bu yaklaşımın ispatlanması ve bu tür verilerin kazanımı sırasında kontrollerin devrede olduğunun yeterli güvencesi bulunması kaydıyla kullanılabilir.

1. KALİFİKASYON VE VALİDASYON İÇİN ORGANİZASYON VE PLANLAMA

1.1 Tüm kalifikasyon ve validasyon aktiviteleri planlanmalı ve bu aktiviteler tesislerin, ekipmanların, yardımcı ünitelerin, prosesin ve ürünün yaşam döngüsünü göz önünde tutmalıdır.

1.2 Kalifikasyon ve validasyon aktiviteleri yalnızca uygun biçimde eğitilmiş ve onaylı prosedürleri izleyen personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

1.3 Zorunlu olarak bir kalite yönetimi veya bir kalite güvence fonksiyonu olmamasına rağmen, kalifikasyon/validasyon personeli farmasötik kalite sisteminde tanımlanan şekilde raporlama yapmalıdır. Bununla birlikte, validasyon yaşam döngüsünün bütünü üzerinde yeterli kalite gözetimi bulunmalıdır.

1.4 Tesis kalifikasyonunun ve validasyon programının ana elemanları açıkça tarif edilmeli ve bir validasyon ana planı (VAP) veya eşdeğeri bir doküman dâhilinde belgelendirilmelidir.

1.5 VAP veya eşdeğer doküman; kalifikasyon/validasyon sistemini tanımlamalı ve en azından aşağıdaki bilgileri içermeli veya referans vermelidir:

i. Kalifikasyon ve Validasyon politikası,

ii. Kalifikasyon ve validasyon aktiviteleri için görev ve sorumlulukları da içerecek şekilde organizasyonel yapı,

iii. Kuruluştaki tesislerin, ekipmanların, sistemlerin, proseslerin özeti ile kalifikasyon ve validasyon statüleri,

iv. Kalifikasyon ve validasyon için değişiklik kontrolü ve sapma yönetimi,

v. Gelişen kabul kriterleri üzerine rehberlik,

vi. Mevcut dokümanlara referanslar,

vii. Kalifikasyon ve validasyon stratejisi, uygulanabilir hallerde yeniden kalifikasyon dâhil.

1.6 Büyük ve karmaşık projelerde planlama ilave önem kazanır ve müstakil validasyon planları anlaşılırlığı artırabilir.

1.7 Kalifikasyon ve validasyon aktiviteleri için bir kalite risk yönetimi yaklaşımı kullanılmalıdır. Proje fazı sürecindeki veya ticari üretim esnasındaki herhangi bir değişiklikten dolayı artmış olan bilgi ve kavrayışın ışığında, gerekli görülürse, risk değerlendirmesi tekrarlanmalıdır. Risk değerlendirmelerinin kalifikasyon ve validasyon aktivitelerini desteklemek için kullanılma usulü açıkça belgelendirilmelidir.

1.8 Elde edilen tüm verilerin bütünlüğünü güvence altına almak için kalifikasyon ve validasyon çalışmaları kapsamına uygun kontroller dâhil edilmelidir.

2. DOKÜMANTASYON (VAP DÂHİL)

2.1 Ürünün yaşam döngüsü boyunca bilgi yönetiminin desteklenmesi açısından İyi Dokümantasyon Uygulamaları önemlidir.

2.2 Kalifikasyon ve validasyon sırasında oluşturulan tüm dokümanlar farmasötik kalite sisteminde tanımlandığı şekliyle uygun personel tarafından onaylanmalı ve geçerli kılınmalıdır.

2.3 Karmaşık validasyon projelerinde, dokümanlar arası ilişki net olarak tanımlanmalıdır.

2.4 Kritik sistemler, özellikler ve parametreler ile bunlara ilişkin kabul kriterlerini tanımlayan validasyon protokolleri hazırlanmalıdır.

2.5 Kalifikasyon dokümanları, uygun hallerde birleştirilebilir, örneğin kurulum kalifikasyonu (KK) ve işlevsel kalifikasyon (İK).

2.6 Validasyon protokollerinin ve diğer dokümantasyonun hizmet sunan üçüncü bir tarafça sağlandığı hallerde, onay öncesi, üretim tesisindeki uygun personel tarafından iç prosedürlere olan uygunluk ve uyum doğrulanmalıdır. Tedarikçi protokolleri, kullanım öncesi, ek dokümanlarla/test protokolleriyle desteklenebilir.

2.7 Uygulama sırasında onaylı protokollerdeki herhangi bir önemli değişiklik, örn. kabul kriterleri, işlem parametreleri gibi, bir sapma olarak belgelendirilmeli ve bilimsel olarak gerekçelendirilmelidir.

2.8 Önceden belirlenen kabul kriterlerini karşılamayan sonuçlar sapma olarak kaydedilmeli ve yerel prosedürler uyarınca tam olarak incelenmelidir. Validasyon üzerindeki olası sonuçlar raporda tartışılmalıdır.

2.9 Validasyonun gözden geçirilmesi ve validasyon çıkarımları raporlanmalı ve kabul kriterlerine karşılık elde edilen sonuçlar özetlenmelidir. Kabul kriterlerinde sonradan ortaya çıkan herhangi bir değişiklik bilimsel olarak gerekçelendirilmeli ve validasyonun sonucuna göre nihai bir tavsiyede bulunulmalıdır.

2.10 Validasyon rapor onayının bir parçası olarak veya ayrı bir özet dokümanda, ilgili sorumlu personel tarafından kalifikasyon ve validasyon prosesindeki gelecek aşama için resmi bir serbest bırakma izni verilmelidir. Belirli kabul kriterlerinin veya sapmaların tam olarak karşılanmadığı/ele alınmadığı ve gelecek aşama için önemli bir etkinin olmadığına dair belgelendirilmiş bir değerlendirmenin bulunduğu durumlarda, bir sonraki aşamaya geçiş için koşullu onay verilebilir.

3. EKİPMAN, TESİSLER, YARDIMCI ÜNİTELER VE SİSTEMLER İÇİN KALİFİKASYON AŞAMALARI

3.1 Kalifikasyon aktiviteleri, kullanıcı gereksinimleri spesifikasyonunun ilk geliştirilmesinden; ekipman, tesis, yardımcı ünite veya sistemin kullanımının sonuna dek tüm aşamaları gözetmelidir. Ana aşamalar ve her bir aşamaya dâhil edilebilecek bazı tavsiye kriterler (her ne kadar bu kriterler, münferit olarak proje şartlarına bağlı olup farklı olabilseler de) aşağıda belirtilmiştir:

Kullanıcı Gereksinimleri Spesifikasyonu (KGS)

3.2 Ekipmanlara, tesislere, yardımcı ünitelere ve sistemlere ait spesifikasyonlar bir KGS'de ve/veya bir fonksiyonel spesifikasyonda tanımlı olmalıdır. Kalitenin temel unsurları bu aşamada tesis edilmeli ve herhangi bir İİU riski kabul edilebilir bir seviyeye indirilmelidir. KGS, validasyonun yaşam döngüsü boyunca bir referans noktası olmalıdır.

Dizayn Kalifikasyonu (DK)

3.3 Ekipmanların, tesislerin, yardımcı ünitelerin veya sistemlerin kalifikasyonundaki sonraki aşama, dizaynın İİU'ya uyumunun gösterildiği ve dokümante edildiği DK'dir. . Kullanıcı gereksinimleri spesifikasyonu gereklilikleri dizayn kalifikasyonu sırasında denetlenmelidir.

Fabrika kabul testleri (FKT) /Tesis kabul testleri (TKT)

3.4 Ekipman, özellikle de yeni veya karmaşık teknoloji barındıranlar, mümkünse, gönderim öncesi tedarikçide değerlendirilmelidir.

3.5 Kurulum öncesi ekipmanın KGS /fonksiyonel spesifikasyonu ile uyumu, mümkünse tedarikçinin tesisinde onaylanmalıdır.

3.6 Uygun hallerde ve geçerliliğin ispatlandığı durumlarda, fonksiyonelliğin sevkiyat ve kurulumdan etkilenmediği gösterilebilirse, tesiste yapılacak KK/İK esnasında tekrara gerek kalmaksızın, FKT sırasında veya diğer aşamalarda dokümantasyon incelemesi ve bazı testler gerçekleştirilebilir.

3.7 FKT, ekipmanın üretim tesisinde teslimatını müteakiben bir TKT uygulaması ile desteklenebilir.

Kurulum Kalifikasyonu (KK)

3.8 Ekipmanlar, tesisler, yardımcı üniteler veya sistemler için KK gerçekleştirilmelidir.

3.9 KK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şunları kapsamalıdır:

i. Bileşenlerin, cihazların, ekipmanların, boru sisteminin ve servislerin doğru kurulduğunun, mühendislik çizimleri ve spesifikasyonları ile teyit edilmesi,

ii. Doğru kurulumun önceden belirlenen kriterlerle teyidi,

iii. Tedarikçi işlem ve çalışma talimatlarının ve bakım gerekliliklerinin toplanması ve derlenmesi,

iv. Cihaz kalibrasyonları,

v. Yapı malzemelerinin onaylanması.

İşlevsel Kalifikasyon (İK)

3.10 İK normalde KK'nin ardından gelir ancak, ekipmanın karmaşıklığına bağlı olarak

bütünleşik bir Kurulum/İşlevsel Kalifikasyon (KİK) şeklinde de gerçekleştirilebilir.

3.11 İK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şunları kapsamalıdır:

i. Sistemin dizayn edildiği şekliyle işlediğini güvence altına almak için proseslerin, sistemlerin ve ekipmanların bilgisiyle geliştirilmiş testler;

ii. alt ve üst işletim limitlerini ve/veya "en kötü koşul" şartlarını doğrulamak için testler.

3.12 İK'nin başarılı bir şekilde tamamlanması; standart işlem ve temizlik prosedürlerinin, operatör eğitiminin ve önleyici bakım gereklerinin sonuçlandırılmasına izin vermelidir.

Performans Kalifikasyonu (PK)

3.13 PK normalde, KK'nin ve İK'nin başarıyla tamamlanmasının ardından gelmelidir. Ancak, bazı durumlarda İK veya Proses Validasyonu ile birlikte yapılması uygun olabilir.

3.14 PK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şunları kapsamalıdır:

i.Üretim materyali, kalifiye denk ürün veya en kötü koşul seri büyüklüğüyle normal işletim şartları altında eşdeğer davranışa sahip olduğu kanıtlanmış temsilî ürün kullanılarak yapılan testler;

ii. Geliştirme safhalarına ait işletim aralıklarını doğrulayan belgelendirilmiş kanıtlar bulunmadıkça, testler hedef prosesin normal işletim aralığını kapsamalıdır.

4. YENİDEN KALİFİKASYON (RE-KALİFİKASYON)

4.1 Ekipmanlar, tesisler, yardımcı üniteler ve sistemler; bir kontrol durumunda kaldıklarının tasdik edilmesi açısından uygun aralıklarla değerlendirilmelidir.

4.2 Yeniden kalifikasyonun gerekmesi ve belirli bir zaman diliminde gerçekleştirilmesi durumunda, bu periyodun uygunluğu ispatlanmalı ve değerlendirme kriterleri tanımlanmalıdır. Ayrıca, zamanla küçük değişikliklerin oluşma ihtimali de değerlendirilmelidir.

5. PROSES VALİDASYONU

Genel Hususlar

5.1 Bu bölümde ana hatları verilen prensipler ve gereklilikler tüm farmasötik dozaj formlarının üretimine uygulanabilir. Bunlar; yeni proseslerin ilk validasyonunu, modifiye edilen proseslerin sonraki validasyonunu, tesis transferlerini ve devam eden proses doğrulamasını kapsar. Bu ekte, başarılı bir proses validasyonunu mümkün kılmak üzere sağlam bir ürün geliştirme prosesinin mevcut olduğu dolaylı olarak yer alır.

5.2 Bu 5. bölüm Proses Validasyonu ile ilgili diğer kılavuzlarla birlikte kullanılmalıdır (örn. bk. EMA Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions).

5.2.1 Proses validasyonu hakkındaki bir kılavuzla, yalnızca ruhsat başvurusunda sunulacak bilgi ve veriler üzerine rehberlik sağlanması amaçlanmıştır. Ancak, proses validasyonu için İİU gereklilikleri, prosesin yaşam döngüsü boyunca devam etmektedir.

5.2.2 Bu yaklaşım normalde, ürün ve proses geliştirme arasında köprü kurmak amacıyla uygulanmalıdır. Bu, ticari üretim prosesinin validasyonunu ve prosesin rutin üretim süresince kontrol altında kalmasını güvenceye alacaktır.

5.3 Üretim prosesleri geleneksel bir yöntemle ya da sürekli doğrulama yaklaşımıyla geliştirilebilir. Bununla birlikte kullanılan yöntemden bağımsız olarak, proseslerin sağlam olduğu gösterilmeli ve prosesler, herhangi bir ürünün piyasaya sürülmesinden önce istikrarlı olarak ürün kalitesini garanti etmelidir. Geleneksel yaklaşımın kullanıldığı üretim prosesleri, mümkün olan

durumlarda ürünün ruhsatlandırılmasından önce, ileriye dönük bir validasyon programından geçmelidir. Geriye dönük validasyon, artık, kabul edilebilir bir yaklaşım değildir.

5.4 Yeni ürünlerin proses validasyonları, piyasaya sürülmesi amaçlanan tüm dozları ve üretim tesislerinin tamamını kapsamalıdır. Yeni ürünler için bloklama, geçerli bir devam eden doğrulama programı ile birlikte geliştirme evresinden gelen kapsamlı bilgiye dayanarak gerekçelendirilebilir.

5.5 Bir tesisten diğer tesise veya tesis içinde transferi yapılan ürünlerin proses validasyonu için validasyon seri sayısı bloklama yaklaşımıyla azaltılabilir. Ancak mevcut ürün bilgisi, bir önceki validasyonun içeriği de dâhil olmak üzere, erişilebilir olmalıdır. Gerekçelendirilmek şartıyla; farklı dozlar, seri büyüklükleri, ambalaj büyüklükleri/ kap tipleri için de bloklama yaklaşımı kullanılabilir.

5.6 İntikal/miras ürünlerin[1] bir tesisten diğerine transferinde, üretim prosesi ve kontrolleri ruhsat dosyasıyla uyumlu olmalı ve o ürün tipi için mevcut ruhsatlandırma standartlarını karşılamalıdır. Gerektiğinde, ruhsat varyasyon başvuruları yapılmalıdır.

5.7 Proses validasyonu; valide durumun ve kabul edilebilir ürün kalitesinin güvence altına alınması için önemli görülen tüm kalite özelliklerinin ve proses parametrelerinin, proses tarafından istikrarlı olarak karşılanıp karşılanamadığını ortaya koymalıdır. Proses parametrelerinin ve kalite özelliklerinin kritik veya kritik olmayan şeklinde belirlendiği dayanak, herhangi bir risk değerlendirme aktivitesinin sonuçlarını da hesaba katarak, açık bir biçimde belgelendirilmelidir.

5.8 Normalde proses validasyonu için üretilen seriler, hedeflenen ticari seri boyutuyla aynı büyüklükte olmalıdır ve herhangi bir diğer seri büyüklüğünün kullanımı gerekçelendirilmeli veya İİU Kılavuzunun diğer bölümlerinde belirtilmiş olmalıdır.

5.9 Proses validasyonu için kullanılan ekipmanlar, tesisler, yardımcı üniteler ve sistemler kalifiye edilmiş olmalıdır. Test metotları da, kullanım amaçları için valide edilmiş olmalıdır.

5.10 Kullanılan yaklaşımdan bağımsız olarak tüm ürünler için, geliştirme çalışmalarından gelen bilgi veya diğer kaynaklar üretim tesisince ulaşılabilir olmalı, aksi gösterilmedikçe de validasyon aktivitelerine dayanak teşkil etmelidir

5.11 Proses validasyon serilerine; üretim, geliştirme veya diğer tesisin transfer personeli dâhil edilmelidir. Seriler yalnızca, İİU uyarınca eğitilmiş personel tarafından, onaylı dokümanlar kullanılarak üretilmelidir. Validasyon serilerinin üretimine, ürünün anlaşılmasını kolaylaştırmak için üretim personelinin katılımı da beklenmektedir.

5.12 Kritik başlangıç ve ambalaj materyalleri tedarikçileri validasyon serilerinin üretimi öncesinde kalifiye edilmelidir, eğer bu yapılmazsa kalite risk yönetimi prensiplerinin uygulanmasına dayanan bir gerekçe dokümante edilmelidir.

5.13 Bir proses kontrol stratejisini doğrulamak amacıyla; (kullanıldıysa) tasarım alanının geçerliliğinin gösterilmesinin ve (kullanıldıysa) herhangi bir matematiksel modelin geliştirilmesinin altında yatan proses bilgisinin mevcut olması özellikle önemlidir.

5.14 Validasyon serilerinin pazara sürüldüğü durumlarda, bu önceden tanımlanmış olmalıdır. Bu serilerin üretildiği koşullar; İİU, validasyon kabul kriterleri, (kullanıldıysa) herhangi bir kesintisiz proses doğrulama kriteri ve ruhsat dosyası veya klinik araştırma izni ile tamamen uyumlu olmalıdır.

5.15 Tıbbi araştırma ürünlerinin (TAÜ) proses validasyonu için lütfen Ek-13'e bakınız.

Eşzamanlı Validasyon

5.16 Hasta lehine güçlü bir yarar-risk oranının bulunduğu istisnai durumlarda, rutin üretimin başlamasından önce bir validasyon programının tamamlanmaması kabul edilebilir ve eşzamanlı validasyon kullanılabilir.

---

[1] İntikal/miras ürün: Geliştirilmesi eskilere dayanan ancak hâlâ piyasada bulunan ürün.

Bununla birlikte, eşzamanlı validasyonun uygulanma kararı gerekçelendirilmeli, görülmesi açısından VAP'da dokümante edilmeli ve yetkili bir personel tarafından onaylanmalıdır.

5.17 Eşzamanlı validasyon yaklaşımının benimsendiği durumlarda, elde edilen herhangi bir ürün serisinin tekdüze olduğu ve tanımlı kabul kriterlerini karşıladığı çıkarımını destekleyecek yeterli veri bulunmalıdır. Sonuçlar ve çıkarımlar resmi olarak belgelendirilmeli ve seri sertifikasyonu öncesinde Mesul Müdürün kullanımına hazır olmalıdır.

Geleneksel Proses Validasyonu

5.18 Geleneksel yaklaşımda, yeniden üretilebilirliği doğrulamak amacıyla bitmiş ürünün birkaç serisi rutin üretim şartları altında üretilir.

5.19 Üretilmesi gereken seri sayısı ve alınması geren numune adedi kalite risk yönetimi prensiplerine dayandırılmalı; normal varyasyon aralığını ve trendleri oluşturmaya ve değerlendirme için yeterli veri sağlayamaya müsaade etmelidir. Her bir üretici, prosesin istikrarlı biçimde kaliteli ürün ortaya koyma yeteneğinde bulunduğunu yüksek bir güvence seviyesiyle göstermeye yeterli olacak seri sayısını belirlemeli ve bunu gerekçelendirmelidir.

5.20 Madde 5.19'u etkilemeksizin, normal üretim şartlarında üretilen en az üç ardışık serinin, prosesin validasyonunu ortaya koyabildiği genellikle kabul edilebilir görülmektedir. Üretimdeki standart metotların kullanılıp kullanılmadığını ve tesiste hâlihazırda benzer ürünlerin veya proseslerin kullanılıp kullanılmadığını hesaba katarak alternatif bir seri sayısının da geçerliliği ispatlanabilir. Üç seri ile yapılacak bir başlangıç validasyon uygulamasının, devam eden proses doğrulaması uygulamasının parçası olan müteakip serilerden elde edilen verilerle desteklenmesi gerekebilir.

5.21 Geliştirme verilerine ve dokümante edilmiş proses bilgisine dayandırılması gereken kritik proses parametrelerini (KPP), kritik kalite özelliklerini (KKÖ) ve ilişkili kabul kriterlerini tanımlayan bir proses validasyon protokolü hazırlanmalıdır.

5.22 Proses validasyon protokolleri bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şunları kapsamalıdır:

i. İşlemin kısa bir tanımı ve ilgili master seri kaydına bir referans,

ii. Fonksiyonlar ve sorumluluklar,

iii. Araştırılacak KKÖ'lerin bir özeti,

iv. KPP'lerin özeti ve ilişki limitler,

v. Validasyon faaliyeti sırasında araştırılacak veya izlenecek olan diğer (kritik olmayan) özelliklerin ve parametrelerin özeti ve eklenme nedenleri,

vi. Kalibrasyon durumlarıyla birliktekullanılacak ekipmanların/tesislerin listesi (ölçüm/ görüntüleme/kayıt ekipmanları dâhil),

vii. Uygun olduğunda, analitik metotlar ve metot validasyon listesi,

viii. Kabul kriterleri ile birlikte, öngörülen in-proses kontrolleri ve her bir in-proses kontrolün seçilme neden(ler)i,

ix. Kabul kriterleri ile birlikte, yürütülecek ilave testler,

x. Numune alma planı ve bu planın arkadaşındaki gerekçe,

xi. Sonuçların kaydedilmesi ve değerlendirilmesi için metotlar,

xii. Serilerin serbest bırakılması ve sertifikasyonuna ilişkin süreç (uygulanabilir hallerde).

Kesintisiz Proses Doğrulaması

5.23 Tasarımla kalite yaklaşımıyla geliştirilen ve geliştirme sırasında tesis edilen kontrol stratejisinin yüksek derecede bir ürün kalite güvencesi sağladığının bilimsel olarak ortaya konulduğu

durumlarda, geleneksel proses validasyonuna bir alternatif olarak kesintisiz proses doğrulaması kullanılabilir.

5.24 Prosesin doğrulanacağı metot tanımlı olmalıdır. Ürün realizasyonunu takviye amacıyla, gelen materyallerin gereken özellikleri, kritik kalite özellikleri ve kritik proses parametreleri için bilimsel temelli bir kontrol stratejisi bulunmalıdır. Bu ayrıca, kontrol stratejisinin düzenli olarak değerlendirmesini de içermelidir. Proses Analitik Teknolojisi ve çok değişkenli istatistiksel proses kontrolü araç olarak kullanılabilir. Her üretici, prosesin istikrarlı biçimde kaliteli ürün ortaya koyma yeteneğinde bulunduğunu yüksek bir güvence seviyesiyle göstermeye yeterli olacak seri sayısını belirlemeli ve bunu gerekçelendirmelidir.

5.25 Yukarda madde 5.1 – 5.14'de ortaya konan genel prensipler yine geçerlidir.

Hibrit Yaklaşım

5.26 Üretim deneyiminden ve geçmiş seri verilerinden kazanılan önemli miktarda proses bilgisinin ve kavrayışının bulunduğu durumlarda, geleneksel yaklaşımın ve kesintisiz proses doğrulamasının bir karışımı kullanılabilir.

5.27 Bu yaklaşım aynı zamanda, değişiklikler sonrası herhangi bir validasyon aktivitesi için veya ürün başlangıçta geleneksel yaklaşım kullanılarak valide edilmiş olsa da devam eden proses doğrulaması boyunca da kullanılabilir.

Yaşam Döngüsü Boyunca Devam Eden Proses Doğrulaması

5.28 Paragraf 5.28-5.32 yukarıda bahsedilen her üç proses validasyonu yaklaşımına; yani geleneksel, kesintisiz ve hibrit, uygulanabilir.

5.29 Üreticiler, ürünün yaşam döngüsü boyunca bir kontrol durumunun sürdürüldüğünü garanti etmek için ürün kalitesini, ilgili proses trendlerinin değerlendirilmesiyle birlikte, izlemelidir.

5.30 Devam eden proses doğrulmasının sınırları ve sıklığı periyodik olarak gözden geçirilmelidir. Ürün yaşam döngüsünün herhangi bir noktasında, proses kavrayışının ve proses performansının mevcut seviyesini hesaba katarak gereksinimlerin uyarlanması uygun olabilir.

5.31 Devam eden proses doğrulaması, onaylanmış bir protokol veya eşdeğer dokümanlar uyarınca yürütülmeli ve elde edilen sonuçları belgelendirmek için buna karşılık bir rapor hazırlanmalıdır. Uygun durumlarda, belirli bir prosesin değişkenliğine ve kapasitesine ilişkin tüm sonuçların desteklenmesi ve bir kontrol durumunun garanti edilmesi amacıyla istatistiksel araçlar kullanılmalıdır.

5.32 Ürün kalitesinin gözden geçirilmesi dâhilinde dokümante edilen ürünün valide statüsünü desteklemek için, ürünün yaşam döngüsü boyunca devam eden proses doğrulaması kullanılmalıdır. Zamanla katlanan değişiklikler de göz önünde bulundurulmalı ve herhangi bir ilave aksiyon ihtiyacı, örn. artırılan numune alma, değerlendirilmelidir.

6. SEVKİYAT DOĞRULAMASI

6.1 Bitmiş tıbbi ürünler, tıbbi araştırma ürünleri, bulk ürün ve numuneler; üretim tesislerinden, ruhsat dosyasında tanımlanan şartlarla, onaylanmış etiketle, ürün spesifikasyon dosyasıyla uyumlu olarak ya da üretici tarafından ispatlandığı şekilde sevk edilmelidir.

6.2 Sevkiyat doğrulamasının, sürece dâhil olan çeşitli faktörlere bağlı olarak zorlu olabildiği kabul edilmekle birlikte; sevkiyat güzergâhları net olarak tanımlanmalıdır. Mevsimsel ve diğer değişimler de sevkiyat doğrulaması sırasında göz önünde tutulmalıdır.

6.3 Sürekli kontrol edilen veya izlenen koşulların dışında kalan; sevkiyat sırasındaki gecikmeler, izleme cihazlarının arızalanması, ilave sıvı azot eklenmesi, ürün hassasiyeti ve ilgili diğer

faktörler gibi sevkiyat sürecindeki değişkenlerin etkisini dikkate almak için bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

6.4 Aksi ispatlanmadıkça, sevkiyat sırasında beklenen değişken koşullara bağlı olarak, ürünün maruz kalabileceği herhangi bir kritik çevre koşulunun sürekli izlemi gerçekleştirilmeli ve kaydı yapılmalıdır.

7. AMBALAJLAMA VALİDASYONU

7.1 Ekipman proses parametrelerindeki çeşitliliğin, özellikle primer ambalajlama esnasındakilerin, ambalajın bütünlüğü ve doğru fonksiyon göstermesi üzerinde belirgin bir etkisi olabilir, örn. blister şeritleri, saşeler ve steril bileşenler; dolayısıyla bitmiş ve bulk ürünlerin primer ve sekonder ambalaj ekipmanları kalifiye edilmelidir.

7.2 Primer ambalajlamada kullanılan ekipmanların kalifikasyonu; sıcaklık, makine hızı ve sıvama basıncı gibi kritik proses parametreleri veya herhangi bir diğer faktör için tanımlanan minimum ve maksimum işletim aralıklarında yerine getirilmelidir.

8. YARDIMCI ÜNİTELERİN KALİFİKASYONU

8.1 Buhar, su, hava, diğer gazlar vd.'nin kalitesi, kurulumu takiben üstte bölüm 3'te tarif edilen kalifikasyon aşamaları kullanılarak doğrulanmalıdır.

8.2 Kalifikasyon periyodu ve sınırları, herhangi bir mevsimsel değişimi ve uygulanabilir hallerde yardımcı ünitenin amaçlanan kullanımını yansıtmalıdır.

8.3 Ürünle doğrudan temasın olabileceği, örneğin ısıtma, havalandırma ve iklimlendirme (HVAC) sistemleri veya eşanjörler gibi yollarla dolaylı temasın olabileceği durumlarda, herhangi bir arıza riskini azaltmak için bir risk değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir.

9. TEST METOTLARININ VALİDASYONU

9.1 İİU Kılavuzunun 1. Kısım 6. Bölümünde tanımlandığı gibi; kalifikasyon, validasyon veya temizlik uygulamaları sırasında kullanılan tüm analitik metotlar, gerekli hallerde uygun bir tespit ve tayin limitiyle, valide edilmelidir.

9.2 Ürünün mikrobiyal testinin yapıldığı durumlarda, ürünün mikroorganizmaların geri kazanımını etkilemediğinin onaylanması amacıyla metot valide edilmelidir.

9.3 Temiz odalarda yüzeylerin mikrobiyal testlerinin gerçekleştirildiği durumlarda, sanitasyon ajanlarının mikroorganizmaların geri kazanımını etkilemediğinin onaylanması amacıyla test metodu üzerinde validasyon yapılmalıdır.

10. TEMİZLİK VALİDASYONU

10.1 Ürüne temas eden tüm ekipmanlar için herhangi bir temizlik prosedürünün etkinliğini teyit etmek amacıyla temizlik validasyonu yapılmalıdır. Uygun bilimsel gerekçelerle temsilî ajanlar kullanılabilir. Benzer tip ekipmanların birlikte gruplandığı durumlarda, temizlik validasyonu için seçilen belirli ekipmanlara ait bir gerekçelendirme beklenmektedir.

10.2 Temizlik durumu için görsel bir kontrol, temizlik validasyonu kabul kriterlerinin önemli bir parçasıdır. Bu kriterin tek başına kullanılması genel olarak uygun değildir. Kabul edilebilir kalıntı sonuçlarını elde edene dek mükerrer temizlik ve yeniden test etme geçerli bir yaklaşım olarak görülmemektedir.

10.3 Bir temizlik validasyon programının tamamlanmasının bir miktar zaman alabildiği ve bazı ürünler için, örn. tıbbi araştırma ürünleri, her bir seri sonrasında doğrulama ile validasyonun gerekli

olabildiği kabul edilmektedir. Ekipmanın temiz ve sonraki kullanımlar için uygun olduğu çıkarımını destekleyecek doğrulama kaynaklı yeterli veri bulunmalıdır.

10.4 Validasyon, temizlik prosesindeki otomasyon düzeyini göz önünde bulundurmalıdır. Otomatik bir prosesin kullanıldığı durumda, yardımcı ünitelerin ve ekipmanların belirlenen normal işletim aralığı valide edilmelidir.

10.5 Tüm temizlik prosesleri için, temizlik etkinliğini ve performansını etkileyen değişken faktörlerin belirlenmesi amacıyla bir değerlendirme yapılmalıdır; örn. operatörler, durulama sayısı gibi prosedürlerdeki detay düzeyi, vb. Değişken faktörler saptanırsa, temizlik validasyon çalışmalarının temeli olarak en kötü koşul durumları kullanılmalıdır

10.6 Ürün kalıntıları bulaşma/taşınma limitleri toksikolojik bir değerlendirmeye dayandırılmalıdır (örn. bk. EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities). Seçilen limitler için gerekçe, destekleyici tüm referansları içeren bir risk değerlendirmesi dâhilinde dokümante edilmelidir. Kullanılan herhangi bir temizlik ajanının uzaklaştırılması için limitler oluşturulmalıdır. Kabul kriterleri, proses ekipman dizisindeki birçok ekipman ögesinin potansiyel kümülatif etkisini göz önünde bulundurmalıdır.

10.6.1 Terapötik makro-moleküller ve peptitler, uç pH değerlerine ve/veya ısıya maruz kaldıklarında bozunma ve denatüre olmalarıyla bilinirler ve farmakolojik olarak in-aktif hale gelebilirler. Dolayısıyla böyle durumlarda toksikolojik bir değerlendirme uygulanamayabilir.

10.6.2 Belirli ürün kalıntılarının test edilmesi mümkün değilse, diğer temsil edici parametreler seçilebilir; örn. total organik karbon (TOC) ve iletkenlik.

10.7 Mikrobiyal ve endotoksin kontaminasyonu tarafından ortaya konan risk, temizlik validasyon protokollerinin geliştirilmesi sırasında dikkate alınmalıdır.

10.8 Üretim ile temizlik arasındaki sürenin ve temizlik ile kullanım arasındaki sürenin etkisi, temizlik prosesi için kirli ve temiz kalma sürelerinin tayininde hesaba katılmalıdır.

10.9 Kampanya üretimin uygulandığı durumlarda, kampanya sonunda temizliğin kolaylığı üzerindeki etki dikkate alınmalı ve bir kampanyanın maksimum uzunluğu (süre ve/veya seri sayısı olarak) temizlik validasyon uygulamaları için temel teşkil etmelidir.

10.10 Temizlik validasyon modeli olarak en kötü koşul ürün yaklaşımının kullanıldığı durumlarda, en kötü koşul ürününün seçimine ve tesise yeni olan ürünlerin etkisinin değerlendirilmesine ilişkin bilimsel bir temel sağlanmalıdır. En kötü koşulun belirlenme kriterleri şunları içerebilir; çözünürlük, temizlenebilirlik, toksisite ve potens.

10.11 Temizlik validasyon protokolleri; numune alınacak noktaları, bu noktaların seçimine ilişkin nedenleri belirtmeli veya referans vermeli ve kabul kriterlerini tanımlamalıdır.

10.12 Numune alma işlemi, üretim ekipmanlarına bağlı olarak swab ve/veya durulama veya diğer yollarla yapılabilir. Numune alma materyalleri ve metodu sonucu etkilememelidir. Kullanılan bütün metotlarla, numune alma işleminin yapıldığı ekipmanlardaki tüm ürüne temas eden materyallerden geri kazanımın mümkün olduğu gösterilmelidir.

10.13 Temizlik metodunun valide olduğunu kanıtlamak için bir risk değerlendirmesine dayanan uygun bir tekrar adedinde temizlik prosedürü uygulanmalı ve kabul kriterleri karşılanmalıdır.

10.14 Bir temizlik prosesinin bazı ekipmanlar için yetersiz olduğu veya uygun olmadığı durumlarda, her bir ürün için, İİU Kılavuzunun 3. ve 5. Bölümlerinde belirtildiği gibi, tahsis edilmiş ekipmanlar veya diğer uygun önlemler kullanılmalıdır

10.15 Ekipmanın manuel temizliğinin yapıldığı durumlarda, uygunluğu gösterilmiş aralıklarla manuel proses etkinliğinin doğrulanması özellikle önemlidir.

11. DEĞİŞİKLİK KONTROLU

11.1 Bir değişikliğin kontrol edilmesi bilgi yönetiminin önemli bir parçasıdır ve farmasötik kalite sistemi dâhilinde ele alınmalıdır.

11.2 Ürün kalitesini veya yeniden üretilebilirliği etkileyebilecek; bir başlangıç materyaline, ürün bileşenine, işleme, ekipmana, tesise, ürün gamına, üretim veya test metoduna, seri büyüklüğüne, tasarım alanına yönelik planlı bir değişiklik ya da yaşam döngüsü boyunca herhangi bir başka değişiklik yapılması öngörüldüğünde, alınacak aksiyonları tarif eden yazılı prosedürlerin bulunması gereklidir.

11.3 Tasarım alanı kullanıldığında, tasarım alanı değişiklikleri üzerindeki etki ruhsat dosyasında kayıtlı tasarım alanı ile karşılaştırılarak dikkate alınmalı ve ruhsatlandırma yönünden herhangi bir aksiyon gerekip gerekmediği değerlendirilmelidir.

11.4 İstenmeyen sonuçlarının önlenmesi adına, planlı değişikliklerin; ürün kalitesi, farmasötik kalite sistemleri, dokümantasyon, validasyon, ruhsat durumu, kalibrasyon, bakım ve herhangi bir diğer sistem üzerindeki potansiyel etkisini belirleyerek değerlendirmek amacıyla ve gereken herhangi bir proses validasyonu, doğrulama veya re-kalifikasyon girişimini planlamak için kalite risk yönetimi kullanılmalıdır.

11.5 Mesul Müdür veya farmasötik kalite sistemi uyarınca ilgili fonksiyonel personel tarafından değişikliklere izin ve onay verilmelidir.

11.6 Destekleyici veriler, örn. dokümanların kopyaları, son onay öncesinde değişikliğin etkisinin gösterildiğini teyit etmek amacıyla gözden geçirilmelidir.

11.7 Değişikliklerin hayata geçirilmesini takiben ve uygun durumlarda, değişikliğin başarılı olduğunu teyit etmek için değişikliğin etkinliğine dair bir değerlendirme yapılmalıdır

SÖZLÜK

Kalifikasyon ve validasyonla ilgili terimlerin -mevcut İİU Kılavuzunun diğer bölümlerinde verilmeyen- tanımları aşağıda verilmiştir.

Bilgi Yönetimi

Bilgiyi kazanmak, analiz etmek, depolamak ve yaymak için sistematik bir yaklaşım. (ICH Q8)

Bloklama Yaklaşımı (Bracketing)

Proses validasyonları esnasında yalnızca, doz, seri büyüklüğü ve/veya ambalaj büyüklüğü gibi önceden saptanmış ve gerekçelendirilmiş belirli dizayn faktörlerinin uç değerlerindeki serilerin test edildiği bilimsel ve risk bazlı bir validasyon yaklaşımıdır. Bu tasarım, herhangi bir ara seviyenin validasyonunun, uç değerlerin validasyonuyla temsil edildiğini varsayar. Farklı dozların valide edileceği durumlarda, dozlar özdeş veya bileşimleri birbirine çok yakınsa, bloklama uygulanabilir; örn. benzer esas granülasyonun farklı baskı ağırlıklarından elde edilen bir tablet gamı veya aynı temel bileşimin farklı büyüklüklerdeki kapsül kabuklarına, farklı toz kitlesi dolum ağırlıklarında konulmasıyla elde edilen bir kapsül gamı. Bloklama, farklı kap büyüklüklerine veya aynı kap- kapak sistemindeki farklı dolumlara da uygulanabilir.

Değişiklik Kontrolü

Uygun disiplinlerin kalifiye temsilcilerince; tesislerin, sistemlerin, ekipmanların ve proseslerin validasyon durumunu etkileyebilecek öngörülen veya hayata geçirilen değişikliklerin incelendiği resmi bir sistem. Buradaki amaç, sistemin valide edilmiş bir halde tutulduğunu güvence altına almak ve

belgelendirmek için gereken aksiyon ihtiyacının belirlenmesidir.

Devam Eden Proses Doğrulaması (aynı zamanda sürdürülen proses doğrulaması olarak da bilinir)

Ticari üretim boyunca, prosesin bir kontrol durumunda kaldığının belgelendirilmiş kanıtıdır.

Dizayn Kalifikasyonu (DK)

Tesis, sistem ve ekipmanın öngörülen dizaynının, kullanım amacına uygun olduğunun belgelenmiş doğrulamasıdır.

En Kötü Koşul

İdeal koşullarla karşılaştırıldığında ürüne veya prosese en büyük başarısızlık riski arz eden, standart işlem prosedürleri dâhilindeki üst ve alt işlem limitlerini ve durumlarını ihtiva eden bir koşul veya bir koşullar dizisi. Bu tip koşullar mutlaka ürün veya proses başarısızlığına yol açmaz.

Eşzamanlı Validasyon

Validasyon protokolünün validasyon serilerinin ticarileştirilmesiyle eşzamanlı olarak icra edildiği istisnai koşullarda yapılan, anlamlı hasta yararının bulunması temelinde gerekçelendirilen validasyondur.

Geleneksel Yaklaşım

Tekrar üretilebilirliği güvence etmek amacıyla proses parametreleri için normal ayar noktalarının ve işletim aralıklarının tanımlandığı bir ürün geliştirme yaklaşımı.

İleriye Dönük Validasyon

Satışı amaçlanan ürünlerin rutin üretimi öncesinde yapılan validasyon.

İşlevsel Kalifikasyon (İK)

Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların, kurulduğu veya uyarlandığı halleriyle, öngörülen işletim aralıkları dâhilinde amaçlanan doğrultuda çalıştığının belgelenmiş doğrulamasıdır.

Kalite Risk Yönetimi

Yaşam döngüsü boyunca kaliteye dair risklerin değerlendirilmesine, kontrolüne, iletişimine ve gözden geçirilmesine yönelik sistematik bir proses. (ICH Q9)

Kesintisiz Proses Doğrulaması

Proses performansının kesintisiz olarak izlendiği ve değerlendirildiği bir alternatif proses validasyon yaklaşımıdır. (ICH Q8)

Kontrol Durumu

Kontroller dizisinin istikrarlı olarak kabul edilebilir proses performansı ve ürün kalitesi güvencesi

sağladığı bir durumdur.

Kontrol Stratejisi

Proses performansını ve ürün kalitesini güvence eden, mevcut ürün ve proses kavrayışından çıkarılmış planlı bir kontroller dizisi. Kontroller; ilaç etkin maddesi ve bitmiş ürün materyalleri ve bileşenleri ile ilgili parametreleri ve özellikleri, tesis ve ekipman çalıştırma koşullarını, in-proses kontrolleri, bitmiş ürün spesifikasyonlarını ve ilişkili metotları ve izleme ve kontrol sıklığını içerebilir. (ICH Q10)

Kritik Kalite Özelliği (KKÖ)

İstenen ürün kalitesini güvence altına almak için onaylanmış limit, aralık veya dağılım dâhilinde olması gereken; bir fiziksel, kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik özellik veya ayırt edici nitelik. (ICH Q8)

Kritik Proses Parametresi (KPP)

Değişkenliğinin bir kritik kalite özelliği üzerinde etkisinin olduğu ve dolayısıyla prosesin istenen kalitede ürün ürettiğini güvence altına almak için izlenmesi veya kontrol edilmesi gereken bir proses parametresi. (ICH Q8)

Kullanıcı Gereksinimleri Spesifikasyonu (KGS)

Sistemin kullanım amacını karşılayan uygulanabilir bir tasarım oluşturmak için gerekli ve yeterli olan sahip, kullanıcı ve mühendislik gereksinimleri kümesi.

Kurulum Kalifikasyonu (KK)

Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların, kurulduğu veya uyarlandığı halleriyle, onaylı dizayna ve üretici tavsiyelerine uyduğunun belgelenmiş doğrulamasıdır.

Performans Kalifikasyonu (PK)

Sistemlerin ve ekipmanların, onaylı proses metotları ve ürün spesifikasyonları temel alınarak etkin ve tekrarlanabilir biçimde çalıştığının belgelenmiş doğrulamasıdır.

Proses Validasyonu

Tesis edilmiş parametreler dâhilinde çalıştırılan prosesin, önceden belirlenmiş spesifikasyonları ve kalite özelliklerini karşılayan tıbbi ürünler üretmek için etkin ve tekrar üretilebilir biçimde işlediğinin belgelenmiş kanıtıdır.

Tasarım Alanı

Kalite güvencesini temin ettiği gösterilen girdi değişkenlerinin -örn. materyal özellikleri- ve proses parametrelerinin çok boyutlu kombinasyonu ve etkileşimi. Tasarım alanı dâhilinde çalışmak bir değişiklik olarak görülmez. Tasarım alanının dışına çıkmak bir değişiklik olarak görülür ve normalde bir ruhsat sonrası değişiklik prosesini başlatır. Tasarım alanı başvuru sahibi tarafından teklif edilir ve idarenin değerlendirmesine ve onayına tabidir. (ICH Q8)

Tasarımla Kalite

Önceden belirlenen hedeflerle başlayan ve ürün ve proses kavrayışı ile proses kontrolüne vurgu yapan geçerli bilimsel bilgiye ve kalite risk yönetimine dayalı sistematik bir yaklaşım.

Temizlik doğrulaması

Bir önceki ürünün veya temizlik ajanlarının kalıntılarının, bilimsel olarak belirlenmiş izin verilen maksimum bulaşma/taşınma limitinin (MACO) altına indirildiğini göstermek amacıyla, her bir seri/kampanya sonrasındaki kimyasal analizler yoluyla kanıt toplanması.

Temizlik Validasyonu

Temizlik validasyonu; onaylı bir temizlik prosedürünün tekrarlanabilir bir şekilde, bir önceki ürünün veya ekipmanda kullanılan temizlik ajanlarının bilimsel olarak belirlenmiş izin verilen maksimum bulaşma/taşınma limitinin (MACO) altına indirileceğinin/uzaklaştıracağının belgelenmiş kanıtıdır.

Temsilî Ajanlar

Validasyon sürecindeki ürünün fiziksel ve uygulanabilir olduğu yerlerde kimyasal özelliklerini (örn. viskozitesini, partikül boyutunu, pH'yi, vs.) yakından andıran bir materyaldir.

Ürün realizasyonu

Hastaların, sağlık mesleği mensuplarının ve düzenleyici otoritelerin ihtiyaçlarını ve iç müşteri gerekliliklerini karşılayan kalite özelliklerine sahip bir ürünün elde edilmesi. (ICH Q10)

Yaşam Döngüsü

Bir ürünün, ekipmanın veya tesisin ilk geliştirme veya kullanımından başlayarak kullanımın sona ermesine değin yaşamındaki tüm safhalar.

EK-16

[…]*

Bu ek AB GMP Kılavuzunda "QP ve Seri Serbest Bırakma" başlığıyla yer almakta olup AB'ye özel muhtevası nedeniyle PIC/S tarafından benimsenmemiştir. Ek numaralarındaki sıralamanın korunması amacıyla burada gösterilmiştir.

EK-17
PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA

1. PRENSİP

Bu ekte bahsi geçen parametrik serbest bırakma tanımı, Avrupa Kalite Organizasyonu tarafından öne sürülen şu tanıma dayandırılmıştır: "Üretim süreci boyunca toplanan verilere ve parametrik serbest bırakmayla ilgili özel İİU gerekliliklerine uyuma dayanarak, ürünün istenen kalitede olduğunun güvencesini veren bir serbest bırakma sistemidir."

1.1 Parametrik serbest bırakma uygulanabilir ekleri ve devamındaki kılavuzlar ile birlikte İİU'nun temel gerekliliklerine uymalıdır.

2. PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA

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.

3. STERİL ÜRÜNLER İÇİN PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA

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 olunduğunun 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 dağıtılabilir.

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 (veya ilgili diğer) 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. TERİMLER

Parametrik Serbest Bırakma

Üretim süreci boyunca toplanan verilere ve parametrik serbest bırakmayla ilgili özel İİU gerekliliklerine uyuma dayanarak, ürünün 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 lübrikanlar) 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 sanitasyonuyla, 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-18

[…]*

Bu ek etkin maddelerin imalatı ile ilgili olup bu kılavuzda Kısım 2'dir. (Bk. "2. Kısım Etkin Maddelerde Temel Gereklilikler") Ek numaralarındaki sıralamanın korunması amacıyla burada gösterilmiştir.

EK-19
REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİ

1. KAPSAM

1.1 Beşeri Tıbbi Ürünler Hakkındaki İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu'nun (İİU Kılavuzu) bu eki; bitmiş ürünlerden, başlangıç maddelerinden, ambalajlama materyallerinden, referans numunesi ve bitmiş ürünlerden saklama numunesi alınması ve saklanmasına dair bilgiler sunmaktadır.

1.2 Tıbbi araştırma ürünleri için özel gereklilikler Kılavuz, Ek-13'te verilmiştir.

2. PRENSİP

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 başlangıç materyali, ambalajlama materyali veya bitmiş ürün. Stabilite 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 dâhildir - aşağıdaki 3.2'ye bakınız) ve/veya yarı mamul ürünü serisinden referans numunesi tutması gereklidir. Her bir ambalajlama alanı birincil ve basılı ambalajlama materyalleri serisinin referans numunelerini tutmalıdır. 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 şikâyet 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 Kurumun incelemesi için hazırda tutulmalıdır.

3. SAKLAMA SÜRESİ

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 saklanmalıdır. Stabilitelerinin, ilgili spesifikasyonda belirtildiği şekilde, daha kısa olması durumunda, bu süre kısaltılabilir. Ambalajlama

materyalleri, ilgili bitmiş ürünün raf ömrü süresince tutulmalıdır.

4. REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİNİN MİKTARI

4.1 Referans numunesi, Kurumca değerlendirilmiş ve onaylanmış Ruhsatlandırma Dosyası gereğince seri üzerinde en az iki tam analitik kontrolün yapılmasına izin verecek veya Kurumca onaylanan miktarda olmalıdır. Böyle 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 ulusal 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 gözlemlemek 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 Kurum 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 KOŞULLARI

5.1 Saklama koşulları ruhsat dosyası bilgilerine uygun olmalıdır (örnek: uygun durumda, buzdolabında saklama).

6. YAZILI ANLAŞMALAR

6.1 Ruhsat sahibi, seri serbest bırakılmasından sorumlu tesis(ler)le 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 etmişse, yazılı anlaşmalara erişim; referans ve saklama numunelerinin alımını ve yerini kontrol etmede kilit rol oynar.

7. REFERANS NUMUNELERİ – GENEL NOKTALAR

7.1 Referans numuneleri analiz amaçlıdır ve bu yüzden uygun bir biçimde, valide edilmiş metot bilgisine sahip bir laboratuvarın kullanımına sunulmalıdır. Tıbbi üründe kullanılan başlangıç ve ambalaj materyalleri için bu, bitmiş ürünün orijinal üretim tesisidir. Bitmiş ürünler için ise, orijinal üretim tesisidir.

7.2 Referans numuneleri aşağıda belirtilen şekilde saklanmalıdır;

a) İmal ürünler için, üretici ile serilerin serbest bırakıldığı yer aynıysa, referans numuneleri serbest bırakmanın yapıldığı yerde saklanmalıdır.

b) İmal ürünlerde, üretici ile ürünün serbest bırakıldığı yer farklıysa, referans numunelerinin saklanacağı yer, tarafların aralarında yaptıkları anlaşmaya dayanmalıdır.

8. SAKLAMA NUMUNELERİ – GENEL NOKTALAR

8.1 Bir saklama numunesi, bir bitmiş ürün serisini dağıtıldığı şekliyle temsil etmelidir ve teknik olmayan özelliklerin ruhsat veya ulusal mevzuatla uyumunun onaylanabilmesi için incelenmesi gerekebilir.

8.2 Saklama numuneleri aşağıda belirtilen şekilde tutulmalıdır;

a) İmal ürünler için, ruhsat sahibi firma ile serilerin serbest bırakıldığı yer aynıysa, saklama numuneleri serbest bırakmanın yapıldığı yerde saklanmalıdır.

b) İmal ürünlerde, ruhsat sahibi firma ile ürünün serbest bırakıldığı yer farklıysa, saklama numunelerinin saklanacağı yer, tarafların aralarında yaptıkları anlaşmaya dayanmalıdır.

8.3 Saklama numuneleri, Kurumun erişimine hazır olmasına olanak vermek için izin sahibi bir üreticinin tesislerinde saklanmalıdır.

9. İTHAL EDİLMİŞ ÜRÜNLER İÇİN REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİ

9.1 İthalatçı tarafından, ithal edilen ürünlerin her serisi üzerinde en az iki tam analitik kontrolün yapılmasına izin verecek veya Kurumca onaylanan miktarda numune alınması ve ürünün son kullanma tarihinden sonra en az bir yıl muhafaza edilmesi gerekir. Kurumca talep edilmesi halinde, söz konusu numunelerin analiz için Kuruma sunulması amacıyla uygun şekilde saklanması, ithalatçının sorumluluğundadır.

10. ÜRETİCİ FİRMANIN KAPANDIĞI DURUMLARDA REFERANS VE SAKLAMA NUMUNELERİ

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 kulanım 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 düzenlemeler yapmalıdır. Üretici, saklama için düzenlemelerin yeterli ve numunelerin, eğer gerekliyse, ulaşılabilir ve analiz edilebilir olduğu konusunda Kurumu 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 Kuruma tedarik edilmesinden sorumludur. Bunun yanı sıra, ruhsat sahibi, referans ve saklama numunelerinin depolanması için öngörülen ayarlamaların uygunluğuyla ilgili olarak son kullanım tarihi dolmamış herhangi bir serinin piyasasında yer aldığı her bir ülkenin yetkili otoritesine danışmalıdır.

EK-20
KALİTE RİSK YÖNETİMİ

ÖNSÖZ VE UYGULAMA KAPSAMI

1. Bu İİU eki, Kalite Risk Yönetimi hakkındaki ICH Q9 kılavuzuna tekabül etmektedir. Bu ek, İİU ve diğer kalite gerekliliklerine uyumu kolaylaştıran kalite risk yönetimine yönelik sistematik bir yaklaşım üzerine rehberlik sağlamaktadır. Usulüne uygun bir kalite risk yönetiminin uygulanmasında yararlanılabilecek; prosesler, metotlar ve araçlar için kullanılacak prensipler veya seçenekler içermektedir.

2. Uyum sağlamak adına, İİU 1.Kısım, Bölüm 1 "Kalite Yönetimi" kalite sistemi çerçevesinde kalite risk yönetimi yaklaşımlarını içerecek şekilde güncellenmiştir. Benzer bir revizyon Kılavuzun 2.Kısmı için de planlanmıştır. İİU kılavuzunun diğer bölümleri, kalite risk yönetimi yaklaşımlarını içermesi yönünden bu kısımların gelecekte yapılacak daha kapsamlı revizyonlarında, uyarlanabilir.

3. İİU 1.Kısım ve 2. Kısım kalite yönetimi hakkındaki bölümlerinin güncellenmesiyle birlikte, kalite risk yönetimi üreticinin kalite sisteminin ayrılmaz bir parçası haline gelecektir. Ek-20 yeni otorite beklentiler teşkil etmek amacında değildir, ancak üreticilerin takdirinde olan bazı potansiyel uygulamalara ait bir liste ile birlikte uluslararası kabul görmüş olan risk yönetimi metotları ve araçları hususunda bir envanter sağlamaktadır.

4. İİU kılavuzu temel olarak üreticilere yönelik iken, ICH Q9 kılavuzu diğer kalite kılavuzlarıyla da bağlantılıdır ve düzenleyici ajanslar/kurumlar için özel bölümler içerir.

5. Buna rağmen, uyum ve bütünlük gerekçeleriyle ICH Q9 kılavuzu Ek-20'ye tamamıyla aktarılmıştır.

GİRİŞ

6. *Risk yönetim*i prensipleri finans, sigorta, mesleki güvenlik, kamu sağlığı, farmakovijilans ve bu endüstrilere düzenleme getiren resmi otoriteler dâhil birçok iş alanında 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 endüstrisince tanınmıştır ve kalite risk yönetiminin etkin bir kalite sisteminin parçası olduğu aşikârdır.

7. 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.

8. Bir ilacın (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 ilacın (tıbbi ürünün) 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 (tıbbi ürün) ile 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.

9. Bu dokümanın amacı kalite risk yönetimine sistematik bir yaklaşım sunmaktır ve ilaç endüstrisi ile düzenleyici otorite çevresi dâhilindeki diğer ICH Kalite doküman ve tamamlayıcılarını, var olan kalite pratiklerini, gereklilikleri, standartları ve kılavuzları destekleyerek ancak onlardan bağımsız bir temel veya kaynak doküman olarak iş görmektedir. Özellikle, ürünün yaşam döngüsü boyunca ilaçların (tıbbi ürünlerin) ve ilaç etkin 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.

10. Resmi bir risk yönetim işleminin kullanımı ne her zaman uygundur ne de hep gereklidir (Tanınmış gereçler ve/veya dâhili prosedürler kullanmak, örnek: standart işlem prosedürleri). Resmi olmayan risk yönetim işlemlerinin kullanımı (tecrübeye dayalı gereçler ve/veya dâhili prosedürler) de kabul edilebilir.

11. Kalite risk yönetiminin uygun kullanımı endüstrinin resmi otorite gerekliliklerine uyma zorunluluğunu kolaylaştırsa da bertaraf etmez ve endüstri ve sorumlu resmi otoriteler arasında uygun biçimde yapılan iletişimin yerini tutamaz.

KAPSAM

12. Bu kılavuz farmasötik ürün kalitesinin farklı yönlerine uygulanabilecek olan kalite risk yönetimi prensiplerini ve örneklerini içerir. Bu yönler şunları kapsamaktadır: ilaç etkin maddesi, ilaç (tıbbi ürün), biyolojik veya biyoteknolojik ürünlerin (İlaçlardaki (tıbbi ürünlerdeki), biyolojik ve biyoteknolojik ürünlerdeki hammaddelerin, solventlerin, yardımcı maddelerin, ambalajlama ve etiketleme materyallerinin kullanımı kapsayarak) yaşam döngüsü boyunca süren geliştirme, üretim, dağıtım ve denetleme ve arz/inceleme süreçleri.

KALİTE RİSK YÖNETİMİ PRENSİPLERİ

13. Kalite risk yönetiminin başlıca iki prensibi şunlardır:

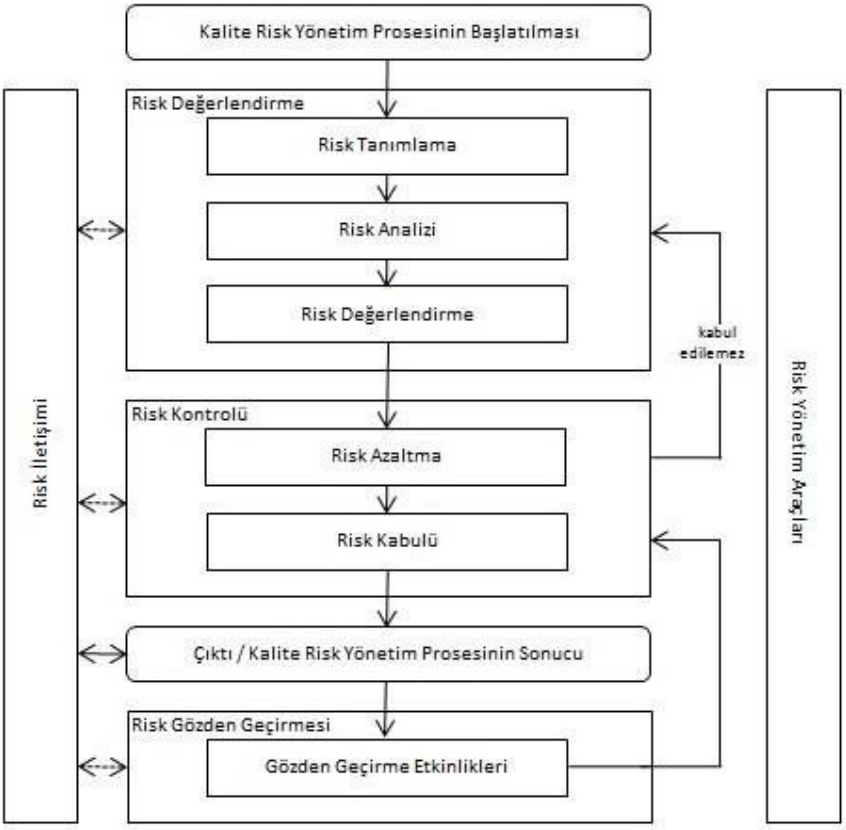
- Kalite riskinin değerlendirilmesi bilimsel bilgilere dayanmalı ve nihai olarak hastanın korunmasıyla ilintili olmalıdır ve

- Çalışmanın seviyesi, formalite ve kalite risk yönetim sürecinin dokümantasyonu, risk seviyesiyle orantılı olmalıdır.

GENEL KALİTE RİSK YÖNETİMİ SÜRECİ

14. Kalite Risk yönetimi, tüm yaşam döngüsü boyunca ilacın (tıbbi ürünün) 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 detay seviyesinde olduğu farz edilerek oluşturulmuştur.

Resim 1: Tipik bir kalite risk yönetim sürecine genel bakış



15. 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 yasal, mevzuatsal veya düzenleyici otorite gerekliliklere işaret etmez ayrıca risk ölçüm işleminin yeniden ele alınmasına ihtiyaç duyulduğunu gösterir.

Sorumluluklar

16. 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, ruhsatlandırma, üretim operasyonları, satış ve pazarlama, hukuk, istatistik ve klinik).

17. Karar alanların şunları yapması gerekir;

- Organizasyonlarının çeşitli fonksiyonları ve departmanları arasındaki kalite risk yönetiminin koordine edilmesi sorumluluğunu almak ve

- Bir kalite risk yönetimi işlemini tanımlamak, konuşlandırmak ve incelemek ve yeterli kaynakların erişilebilir durumda olmasını sağlanmak.

Bir Kalite Risk Yönetim İşlemine Başlamak

18. 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

Risk Değerlendirmesi

19. 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 (şiddet derecesi) nedir?

20. ***Risk tanımlaması*** risk sorusuna veya problem tanımına atıfta bulunan tehlikeleri tanımlamak adına bilgilerin sistematik kullanımıdır. 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.

21. ***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.

22. ***Risk değerlendirmesi*** tanımlanmış ve analiz edilmiş riski, bilinen risk kriterleriyle karşılaştırır. Risk değerlendirmeleri, delilin gücünü her üç temel soru için göz önünde bulundurur.

23. 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 arttırır 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.

24. 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.

Risk Kontrolü

25. Risk kontrolü risklerin azaltılması ve/veya kabullenilmesine karar verilmesini kapsar. Risk kontrolünün amacı riski kabul edilebilir bir seviyeye indirgemektir. Risk kontrolü için kullanılan çaba miktarı riskin ehemmiyetiyle doğru orantılı olmalıdır. Karar verenler risk kontrolünün en uygun seviyesini anlayabilmek için çıkar-maliyet analizi dâhil olmak üzere değişik işlemler kullanabilirler.

26. 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?

27. ***Riskin azaltılması*** risk belirli bir (kabul edilebilirlik) sınırını aştığında, kalite riskini hafifletmek veya ondan kurtulmak amaçlı işlemlere odaklanır (şekil 1'e bakınız). 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.

28. ***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 vaka bazında karar verilecektir.

Risk İletişimi

29. ***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; idareler ve endüstri, endüstri ve hasta, bir firma dâhilinde, endüstri ve Kurum, vb. Kapsam dâhilindeki bilgiler kalite riskinin varlığı, doğası, şekli, olasılığı, şiddeti, kabul edilebilirliği, kontrolü, düzeltilmesi, tespit edilebilirliliği 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 hâlihazırda var olan kanallar kullanılarak yerine getirilebilir.

Risk İncelemesi

30. Risk yönetimi kalite yönetim sürecinin sürekli devam eden bir kısmı olmalıdır. Olayları incelemek ve denetlemek için bir mekanizma kurulmalıdır.

31. 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)

RİSK YÖNETİM METODU

32. 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 belgelendirilmiş, saydam ve yeniden oluşturulabilir metotlar sağlar.

33. Geleneksel olarak, kalite riski, mesela bir dizi gözlem, eğilim ve başka verilere dayalı çeşitli resmi olmayan yollarla (deneyime dayalı ve/veya dâhili prosedürler) ölçülür ve idare edilir. Bu yaklaşımlar, şikâyetlerle ilgilenilmesi, kalite hataları, sapmalar ve kaynakların tayin edilmesi gibi başlıkları destekleyecek işe yarar veriler sağlamaya devam eder.

34. Buna ek olarak, ilaç endüstrisi ve resmi otorite bilinen risk yönetim gereçlerini ve/veya dâhili 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 (TİA)
- Ön Tehlike Analizi (ÖTA)
- Risk Sıralaması ve Filtreleme
- Destekleyici İstatistiksel Gereçler

35. Bu gereçlerin, ilaç etkin maddesi ve ilaç (tıbbi ürün) 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.

36. Kalite risk yönetiminin resmiyet ve sıkılık derecesi uygun bilgileri yansıtmalı ve söz konusu durumun karmaşıklığı ve/veya kritikliği ile orantılı olmalıdır.

KALİTE RİSK YÖNETİMİNİN ENDÜSTRİ VE İDARE FAALİYETLERİYLE BÜTÜNLEŞTİRİLMESİ

37. 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, İdarelere firmanın potansiyel risklerle baş edebileceği konusunda daha fazla güvence verir ve idarenin doğrudan gözetim uzamını ve seviyesini etkileyebilir. Buna ek olarak kalite risk yönetimi, kaynakların tüm taraflarca daha iyi kullanımını kolaylaştırır.

38. 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.

39. Kalite risk yönetimi var olan işlemlere entegre edilmeli ve uygun biçimde belgelenmelidir. Ek II, kalite risk yönetimi prosesi kullanımının bilgi sağlayabileceği ve daha sonra bu bilginin bir dizi farmasötik faaliyetlerde kullanılabileceği durumlara örnekler temin etmektedir. Bu örnekler sadece açıklama amacıyla kullanılmıştır ve belirleyici ve kapsamlı bir liste olarak düşünülmemelidir. Bu örneklerin mevcut yönetmeliklerde belirlenenin ötesinde yeni beklentiler yaratması amaçlanmamıştır.

40. Endüstri ve idare faaliyetleri için örnekler (ek 2'ye bakınız):

- Kalite Yönetimi

41. Endüstri faaliyetleri ve aktiviteleri için örnekler (ek 2'ye bakınız):

- Geliştirme
- Tesis, ekipman ve altyapı
- Materyal yönetimi
- Üretim
- Laboratuvar kontrolü ve stabilite testi
- Ambalajlama ve etiketleme

42. İdare faaliyetleri için örnekleri (ek 2'ye bakınız):

- Denetleme ve değerlendirme aktiviteleri

43. Kurum kararları ülkesel bazda uygulanmaya devam ederken, kalite risk yönetimi ilkelerinin yaygın bir şekilde bir kavranması ve uygulanması, karşılıklı güvenin tesisini kolaylaştırabilir ve düzenleyici otoriteler arasında, aynı bilgi temel alınarak, daha tutarlı kararların alınmasını teşvik edebilir. Bu işbirliği, kalite risk yönetimi uygulamalarını benimseyen ve destekleyen politikaların ve kılavuzların gelişmesi açısından önemli olabilir.

TANIMLAR

Gereklilikler - Hastaların veya vekillerinin (örnek: sağlık hizmeti profesyonelleri, idareler ve yasama mercileri) açık veya gizli ihtiyaçları ya da beklentileri. Bu dokümanda "gereklilikler" sadece yasal, mevzuatsal veya düzenleyici otorite gerekliliklerine değil, ayrıca bu tür ihtiyaç ve beklentilere de gönderme yapar**.**

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.

Karar alan(lar) - Uygun ve zamanında kalite risk yönetim kararlarını alacak otorite ve yetkinliğe sahip kişi veya kişiler.

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.

Risk değerlendirmesi - Riskin önemini belirlemek için niceliksel veya niteliksel bir derece kullanarak verilmiş risk kriterleriyle tahmini riskin karşılaştırılması.

Risk analizi - Tanımlanmış tehlikelerle ilişkili olan riskin tahmini.

Risk iletişimi - Karar verenler ve diğer menfaat sahipleri arasındaki risk ve yönetim bilgilerinin paylaşımı.

Risk incelemesi - Riskle ilgili yeni bilgi ve deneyimleri ele alarak (eğer uygunsa) risk yönetim sürecinin ürün/sonuçlarının incelenmesi ve denetlenmesi.

Risk kabulü - Riskin kabul edilme kararı. (ISO kılavuzu 73)

Risk kontrolü - Risk yönetim kararlarını gerçekleştiren eylemler. (ISO kılavuzu 73)

Risk ölçümü - Bir risk yönetim süreci dâhilinde 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 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.

Risk -Zararın olma olasılığıyla söz konusu zararın şiddetinin kombinasyonudur. (ISO/IEC kılavuzu 51)

Riskin azaltılması - Zararın olabilme ihtimalini ve söz konusu zararın şiddetini azaltmak için yapılan eylemler.

Şiddetlilik - Zararın olası sonuçlarının ölçüsü.

Tehlike - Potansiyel zarar verici kaynak. (ISO/IEC kılavuz 51)

Tespit edilebilirlilik - Bir tehlikenin varlığını, mevcudiyetini ve gerçeğini belirleyebilme veya keşfedebilme yetisi.

Trend - Değişken(ler)in değişim yönüne ve oranına atıfta bulunan istatistiksel terim.

Ürün yaşam döngüsü - İlk geliştirmeden pazarlamaya ve ürünün artık üretilmemesine kadar, ürünün yaşamındaki tüm safhalar.

Zarar - Ürün kalitesi veya kullanılabilirliğindeki problem nedeniyle sağlığın hasar alması.

REFERANSLAR

ICH Q8 Farmasötik Geliştirme

ISO/IEC Kılavuzu 73:2002 - Risk Yönetimi – Sözlük - Standartlarda Kullanım Kılavuzu

ISO/IEC Kılavuzu 51:1999 - Güvenilirlik Hususları – Bu konuların standartlara eklenmesi için Kılavuz

Proses Haritalama, Amerika Üretkenlik ve Kalite Merkezi 2002, ISBN 1928593739 IEC 61025 – Başarısızlık Ağacı Analizi (BAA)

IEC 60812 Sistem güvenilirliği için analiz teknikleri — Başarısızlık durumu etkileri analizi (BDEA) hakkında prosedürler

Başarısızlık durumu etkileri analizi, BDEA, Teoriden Uygulamaya, 2. Baskı, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983

Tıbbi Cihazlar için Başarısızlık durumu etkileri analizi (BDEA), 2003 Dyadem Press ISBN 0849319102

BDEA'nın temelleri, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996 ISBN 0527763209

WHO Teknik Rapor Serileri, No 908, 2003 Ek 7, Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları Analizi (TAKKN) metodolojisinin farmasötiklere uygulanması

IEC 61882 – Tehlike İşletilebilirlik Analizi (TİA)

ISO 14971:2000 – Risk Yönetiminin Tıbbi Cihazlara Uygulanması ISO 7870:1993 – Kontrol Şemaları

ISO 7871:1997 – Kümülatif Toplam Şemaları ISO 7966:1993 – Kabul Kontrol Şemaları

ISO 8258:1991 - Shewhart Kontrol Şemaları

Toplam Kalite Kontrolü Nedir?; Japon Yöntemi, Kaoru Ishikawa (Çeviren David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339

EK 1: RİSK YÖNETİM METOTLARI VE GEREÇLERİ

Bu ekin amacı, endüstri ve resmi otoriteler tarafından kalite risk yönetiminde kullanılabilecek başlıca araçların bazılarına referansta bulunmak ve genel bir bakış sağlamaktır. Referanslar, belirli bir araç hakkında daha fazla bilgi ve detay toplamaya yardımcı olması amacıyla dâhil edilmişlerdir. Bu, ayrıntılı bir liste değildir. Bir ve bir dizi aracın, kalite risk yönetimi prosedürünün kullanıldığı her bir duruma uygun olmadığının bilinmesi 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 kılçık 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 (BDEKA, bk. IEC 60812) 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 (bk. IEC 61025) 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 biçiminde 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 şikâyetlerin ve sapmaların araştırılmasında ve niyetlenilen 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 dâhil) 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 (bk. IEC 61882) 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 etkin maddeleri ve ilaçların (tıbbi ürünlerin) 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 kullanılamayacak kadar zor olduğu durumlarda özellikle yararlıdır. Risk sıralaması aynı organizasyon çerçevesi dâhilinde 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: KALİTE RİSK YÖNETİMİNİN POTANSİYEL UYGULAMALARI

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 kullanımlarını önermektedir. Bu ekin, yasal gerekliliklerin ötesinde yeni beklentiler teşkil etmesi 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

Şüphe edilen bir kalite hatasının, şikâyetin, trendin, sapmanın, araştırmanın ve spesifikasyon dışı sonucun, vb. potansiyel kalite etkisini tanımlamak, değerlendirmek ve iletmek için bir temel oluşturmak.

Resmi otoritelerle birlikte hareket ederek risk iletişimini kolaylaştırmak ve belirli ürün hatalarını ele almak için uygun eyleme karar vermek. (örnek: geri çekme)

Denetim /Denetleme

Hem dâhili 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 Gözden Geçirme

Ürün kalite incelemesi dâhilinde verilerin trend sonuçlarını seçmek, değerlendirmek ve yorumlamak.

Denetim verilerini yorumlamak (örnek: bir yeniden değerlendirmenin uygunluğunun veya numune alımındaki değişikliğin değerlendirilmesini desteklemek).

Değişim Yönetimi/ Değişim Kontrolü

Üretim sırasında farmasötik geliştirme 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. Örneğin: ek testler, (yeniden) validasyon , (yeniden) değerlendirme veya sorumlu resmi otoritelerle iletişim.

Sürekli Gelişim

Ürün yaşam döngüsü boyunca süreçlerdeki devamlı gelişimi kolaylaştırmak.

II.2 İdare Faaliyetlerinin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi Denetim ve Değerlendirme Aktiviteleri

Örnek olarak, denetim planlaması, sıklığı ve denetim ve değerlendirmenin yoğunluğunu (bk. Ek II.1'deki "Denetim" bölümü) kapsayacak şekilde kaynak tahsisine destek vermek.

Örnek olarak; kalite hataları, potansiyel geri çekmeler ve denetim bulguların belirginliğini ölçmek.

Denetim sonrasında kuralların takibinin tipi ve uygunluğunu belirlemek.

Farmasötik geliştirme bilgileri dâhil 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 serbest bırakma, süreç analitik teknolojisi (PAT)).

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 bakınız)

Geniş bir materyal özelliği, işleme seçenekleri ve işlem parametreleri aralığı üzerinden ürün performans bilgisini geliştirmek (örnek: partikül büyüklük dağılımı, nem özellikleri, akış özellikleri)

Hammaddelerin, solventlerin, etkin madde başlangıç materyallerinin, etkin maddelerin, yardımcı maddelerin ve ambalajlama materyallerinin kritik özelliklerini değerlendirmek.

Uygun şartları oluşturmak, kritik işlem parametrelerini tanımlamak ve üretim kontrollerini oluşturmak (örneğin: kalite özelliklerinin ve bunların proses sırasında kontrol edilebilme kabiliyetinin klinik önemine ilişkin farmasötik geliştirme çalışmalarından gelen bilginin kullanımı.)

Kalite özelliklerinin çeşitliliğini azaltmak için:

- Ürün ve materyal hatalarını azaltmak

- Üretim hatalarını azaltmak

"Dizayn alanı" kavramının kullanılabilmesi amacıyla, teknoloji transferi ve artırım ile alakalı ek çalışmaların (örnek: biyoeşdeğerlilik, stabilite) gerekliliğini değerlendirmek. (ICH Q8'e bakınız)

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,
- Haşere 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: paslanmaz çelik derecesinin, contaların ve kaydırıcıların seçimi.)

Uygun alt yapıyı belirlemek (örnek: buhar, gazlar, güç kaynağı, basınçlı hava, ısıtma havalandırma ve klima kullanımı (HVAC) ve su).

Alakalı ekipmanlar için (gerekli yedek parçaların envanteri) gerekli olan önleyici bakım işlerini kararlaştırmak.

Tesislerde Hijyen Konuları

Ürünü kimyasal, mikrobiyolojik ve fiziksel tehlikeler dahil olmak üzere çevresel tehlikelerden korumak (örnek, uygun kıyafet ve kapalı giysilerin giyilmesi, hijyenik mevzular)

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 dâhili 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).

Farmasötik ürünlerinin elverişliliğini güvence altına almak için bilgilerin sağlanması (örnek: tedarik zincirindeki riskleri derecelemek).

II.6 Üretimin Bir Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi Validasyon

Validasyon, kalifikasyon ve doğrulama aktivitelerinin kapsamını ve boyutunu 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 ve 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

Yarı mamullerin, yardımcı maddelerin ve başlangıç materyallerinin saklamaya ve testlere elverişliliğini değerlendirmek

II.8 Ambalajlama ve Etiketlemenin Parçası Olarak Kalite Risk Yönetimi Ambalajların Dizaynı

Primer ambalajlaması yapılmış ürünün korunması için sekonder ambalaj dizaynı yapmak (örnek: ürünün orijinalliğini, 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.

GENEL SÖZLÜK

Aşağıda verilen tanımlar, kavramların bu kılavuzda kullanım şekline göredir. Başka bağlamlarda farklı anlamları olabilir.

Aksiyon limiti

Aşıldığında hemen takip ve düzeltici aksiyon gerektiren, belirlenmiş kriterler.

Alarm limit

Koşulsuz olarak düzeltici aksiyon için zorunlu bir temel olmayan ancak takip incelemesi gerektiren, normal koşullardan potansiyel bir sapmanın erken uyarısını veren belirlenmiş kriterler.

Ambalajlama

Bir bulk ürünün bitmiş ürün olmak için, dolum ve etiketleme dâhil, geçirmesi gereken tüm işlemler.

Not: Steril dolum normalde ambalajlamanın bir parçası olarak görülmez –nihai olarak ambalajlanmamış, primer ambalajlara dolumu yapılacak olan bulk ürün olduğunda.

Ambalajlama materyali

Nakliyat ve sevkiyatta kullanılan dış ambalajlar hariç, bir tıbbi ürünün ambalajlanmasında kullanılan tüm maddeler. Ambalajlama materyalleri, ürünle doğrudan temas gayesine matuf olup olmadıklarına göre primer ve sekonder olarak anılırlar.

Başlangıç maddesi

Tıbbi ürün üretiminde kullanılan, ambalajlama materyalleri dışındaki tüm maddeler.

Bilgisayarlı sistem

Raporlama veya otomatik kontrol amacıyla kullanılan, veri girişi, elektronik işletim ve bilgi çıkışını kapsayan sistem.

Bitkisel tıbbi ürün

Etkin madde olarak özellikle bitkisel materyal ve/veya bitkisel drog preparatları içeren tıbbi ürün.

Bitmiş ürün

Son kapla ambalajlama dâhil tüm üretim aşamalarından geçen bir tıbbi ürün.

Biyojeneratör

Biyolojik ajanların diğer materyalle birlikte konuldukları, bu sayede diğer materyalle reaksiyon sonucu başka maddelerin çoğalmalarını veya üretimlerini etkiledikleri fermentör gibi muhafazalı bir sistem.

Biyolojik ajanlar

Patojenik olsun veya olmasın, genetik mühendislik ürünü mikroorganizmalar, hücre kültürleri ve endoparazitler dâhil tüm mikroorganizmalar.

Bulk ürün

Son ambalajlamaya kadar, fakat bu aşama hariç, tüm proses basamaklarını tamamlamış ürün.

Çapraz bulaşma

Bir başlangıç maddesinin veya ürünün, bir başka madde veya ürünle kontaminasyonu.

Ekzotik organizma

Belli bir ülke veya coğrafi bölgede yol açtığı hastalığın bulunmadığı ya da ilgili ülke veya coğrafi bölgede bu hastalık için profilaktik tedbirlerin söz konusu olduğu veyahut eradiksiyon programının yürütüldüğü bir biyolojik ajan.

Enfekte olmuş

Harici biyolojik ajanlarla kontamine olmuş ve bu nedenle enfeksiyonu yayabilen.

Geri kazanım

Gerekli kalitedeki önceki serilerin tamamının veya bir kısmının, belli bir üretim aşamasında başka bir seriye dâhil edilmesi.

Ham bitki (bitkisel drog)

Taze veya kurutulmuş tıbbi bitki veya bu amaçla kullanılan kısımları.

Hava kilidi

İki ya da daha çok kapıyla çevrelenmiş ve girilmesi gerektiğinde bu odalar arasındaki hava akışını kontrol amacıyla iki ya da daha çok oda -örn. farklı temizlik sınıflarına sahip- arasında konumlanmış alan. Hava kilidi, insan veya malzeme geçişi için tasarlanır ve kullanılır.

Hücre bankası

Hücre bankası sistemi: Bir hücre bankası sistemi, aynı (tanımlama ve kontaminasyon bulunmayışı yönünden tam olarak karakterize edilmiş) ana hücre bankasından elde edilen hücrelerden, bir ürünün birbirini izleyen serilerinin kültür yoluyla elde edilmesine imkân veren bir sistemdir. Ana hücre bankasından alınan belli sayıdaki kap, bir çalışma bankası hazırlamak için kullanılır. Hücre bankası sistemi, rutin üretimde ulaşılanın ötesinde bir pasaj seviyesine veya popülasyonun ikiye katlanma sayısına sahip olarak valide edilmiştir.

Ana hücre bankası: Tekdüzeliği sağlamak amacıyla tek bir operasyonda kaplara dağıtılan, birlikte işlem gören ve stabiliteyi garanti edecek biçimde saklanan (tamamen karakterize edilmiş) hücrelerden oluşan bir kültür. Bir hücre bankası genellikle -70°C veya daha düşük sıcaklıklarda saklanır.

Çalışma hücre bankası: Ana hücre bankasından elde edilen ve üretim hücre kültürlerinin hazırlanmasında kullanılması hedeflenen hücrelerin bir kültürü. Çalışma hücre bankası genellikle -70°C

veya daha düşük sıcaklıklarda saklanır.

Hücre kültürü

Çok hücreli organizmalardan izole edilmiş hücrelerin, in-vitro yetiştirilmesinden elde edilen ürün.

İade

Bir tıbbi ürünü, kalite hatası barındırsın veya barındırmasın, üreticisine veya dağıtıcına geri göndermek.

İmalat (Manufacture)

Materyal ve ürünlerin tüm alım işlemleri, Üretim, Kalite Kontrol, tıbbi ürünlerin serbest bırakılması, depolanması, dağıtımı ve ilgili kontroller.

İn-proses kontrol

Ürünün spesifikasyonlarına uymasını sağlamak amacıyla, prosesi izlemek ve gerektiğinde ayarlamak için üretim sırasında yapılan kontroller. Çevre ve ekipman kontrolü de in-proses kontrolün bir parçası olarak değerlendirilebilir.

Kalibrasyon

Belirli koşullarda, bir ölçüm aleti veya ölçüm sisteminin gösterdiği ya da maddi bir ölçütle temsil edilen değerlerle, bir referans standardın buna karşılık gelen bilinen değerleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir dizi işlem.

Kalifikasyon

Bir ekipmanın doğru olarak çalıştığını ve beklenen sonuçları gerçekten ürettiğini kanıtlanma işlemi. Validasyon terimi bazen, kalifikasyon kavramını içine alacak şekilde genişletilir.

Kalite Kontrol

Bk. Bölüm 1.

Karantina

Başlangıç maddeleri, yarı mamul, bulk veya bitmiş ürünün, kendileriyle ilgili serbest bırakma ya da ret kararı verilene dek, fiziksel olarak veya diğer etkin yollarla izole edildiği durum.

Kayıt

Bk. Bölüm 4.

Kontrollü alan

Potansiyel kontaminasyon maruziyetini ve canlı organizmaların kazara açığa çıkmasıyla oluşacak sonuçları kontrol etmek için bazı girişimlerde bulunularak (D sınıfına yakın bir hava desteği uygun olabilir) inşa edilen ve işletilen alan. Uygulanan kontrolün seviyesi, proseste yer alan organizmaların doğasını yansıtmalıdır. Asgari olarak alan, en yakın dış ortama göre negatif basınçta tutulmalı ve hava

kaynaklı küçük miktardaki kontaminantların etkin biçimde uzaklaştırılmasına izin vermelidir.

Kriyojenik kap

Çok düşük sıcaklıklarda sıvılaştırılmış gaz içermek üzere tasarlanan kap.

Manifold

Bir ya da daha çok gaz kabının aynı kaynaktan eşzamanlı olarak doldurulmasını sağlamak amacıyla tasarlanan ekipman veya aparat.

Mesul Müdür

Otorite tarafından gerekli temel bilimsel ve teknik altyapıya ve tecrübeye sahip olduğu onaylanan kişi.

Muhafaza (Sınırlama)

Biyolojik bir ajanın veya diğer bir nesnenin tanımlı bir alanda hapsedilmesi.

Birincil (primer) muhafaza: Biyolojik bir ajanın hazır çalışma ortamına kaçmasını engelleyen bir muhafaza sistemi. Bu sistem, kapalı kapların veya güvenli işletim prosedürleriyle birlikte biyolojik güvenlik kabinlerinin kullanımını gerektirir.

İkincil (sekonder) muhafaza: Biyolojik bir ajanın dışardaki ortama veya diğer çalışma alanlarına kaçmasını engelleyen bir muhafaza sistemi. Bu sistem, özel olarak tasarlanan havalandırmaya sahip, materyallerin çıkışı için hava kilitlerinin ve/veya sterilizatörlerin bulunduğu odaların ve güvenli işletim prosedürlerinin kullanımını gerektirir. Birçok durumda bu sistem, primer muhafazanın etkinliğine ilave olabilir.

Muhafazalı (Sınırlanmış) Alan

Dışardaki ortamın, içerde bulunan biyolojik ajanlarla kontaminasyonunu önleyecek biçimde inşa edilen ve işletilen (ve uygun havalandırma ve filtrasyonla teçhiz edilmiş) alan.

Mutabakat

Normal varyasyona uygunluğun değerlendirilmesi için, ürün ve materyallerin teorik miktarlarıyla gerçekten üretilen veya kullanılan miktarları arasında yapılan bir karşılaştırma

Besiyeri dolumu

Bir mikrobiyal besi vasatı kullanarak aseptik bir prosesin değerlendirildiği metot. (Besiyeri dolumu; simüle ürün dolumu, sıvı besiyeri denemeleri, sıvı besiyeri dolumu vb. ile eşanlamlıdır.)

Prosedürler

Bir tıbbi ürünün üretimiyle doğrudan veya dolaylı olarak alakalı; yürütülecek operasyonların, alınacak tedbirlerin ve uygulanacak önlemlerin tarifi.

Radyofarmasötik

“Radyofarmasötik”, kullanıma hazır olduğunda, farmasötik bir amaçla eklenen bir ya da daha çok

radyonüklit (radyoaktif izotop) içeren tıbbi ürün.

Seri (veya lot)

Bir proses veya bir dizi prosesle işlenerek bu sayede homojen olması beklenen, belirli bir miktardaki başlangıç maddesi, ambalaj materyali veya ürün.

Not: Belirli üretim aşamalarının tamamlanması için bir serinin, sonradan bir araya getirilerek nihai bir homojen seri oluşturmak üzere, bir dizi alt seriye bölünmesi gerekebilir. Kesintisiz üretimlerde seri, hedeflenen homojenlikle karakterize olarak, üretimin belirli bir kısmına tekabül etmelidir. Bitmiş ürünün kontrolünde bir tıbbi ürünün serisi, materyalin aynı başlangıç kütlesinden elde edilen ve bir dizi üretim işlemlerinden veya bir sterilizasyon işleminden geçen bir farmasötik formun tüm birimlerini ya da kesintisiz üretim proseslerinde belirli bir zaman aralığında üretilen tüm birimleri kapsar.

Seri numarası (veya lot numarası)

Bir seriyi özel olarak tanımlayan ayırt edici bir rakam ve/veya harfler kombinasyonu.

Sıvılaştırılabilen gazlar

Normal dolum sıcaklığı ve basıncında, silindir içerisinde sıvı olarak kalan gazlar.

Silindir

Yüksek bir basınçta gaz içermek üzere tasarlanan kap.

Spesifikasyon

Bk. Bölüm 4.

Sterilite

Sterilite canlı organizmaların yokluğudur. Sterilite testine ait koşullar Avrupa (veya ilgili diğer) Farmakopesi'nde verilmiştir.*

Temiz alan

Parçacık ve mikrobiyal kontaminasyon açısından belirli çevresel kontrole sahip, içeriye kontaminantların girmesini, bunların oluşmasını ve tutulumunu azaltacak biçimde inşa edilen alan.

Not: Çevresel kontrolün farklı dereceleri, steril tıbbi ürünlerin üretimiyle ilgili ek kılavuzlarda tanımlanmıştır.

Temiz/Muhafazalı alan

Temiz ve muhafazalı(sınırlanmış) alan işlevlerini aynı anda yerine getirmek amacıyla inşa edilen ve işletilen alan.

* Tatbik edilen prosedürler ve önlemler, bitmiş üründe, teorik olarak 10^6 birimde bir canlı mikroorganizmadan daha fazla bulunmadığını sağlayacak mahiyette olmalıdır.

Tıbbi bitki

Farmasötik amaçlarla tamamı ya da bir parçası kullanılan bitki.

Tıbbi ürünler

İnsan kullanımına sunulan ve üretildiği ya da ithal edildiği devlette sağlık mevzuatı dâhilinde kontrole tabi ilaç veya benzeri ürün.

Tohum lot

Tohum lot sistemi: Bir tohum lot sistemi kendisi sayesinde, aynı ana tohum lotundan belli bir pasaj seviyesiyle bir ürünün ardışık serilerinin elde edildiği sistemdir. Rutin üretim için, ana tohum lotundan bir çalışma tohum lotu hazırlanır. Bitmiş ürün, çalışma tohum lotundan elde edilir ve klinik çalışmalarda güvenilirlik ve etkinlik yönünden tatminkâr olduğu gösterilen aşıdan daha fazla sayıda ana tohum lotundan pasajlamaya maruz kalmamıştır. Ana tohum lotunun ve çalışma tohum lotunun orijinleri ve pasaj geçmişi kaydedilir.

Ana tohum lotu: Tekdüzeliği sağlayacak, kontaminasyonu önleyecek ve stabiliteyi güvence altına alacak bir tarzda, tek bir işlemde, tek bir bulktan alınarak kaplara dağıtılan bir mikroorganizma kültürü. Sıvı haldeki bir ana tohum lotu ve genellikle -70°C veya altında saklanır. Dondurularak kurutulmuş bir ana tohum lotu, stabiliteyi temin ettiği bilinen bir sıcaklıkta saklanır.

Çalışma tohum lotu: Ana tohum lotundan elde edilerek üretimde kullanılması amaçlanan bir mikroorganizma kültürü. Çalışma hücre lotları, üstte ana tohum lotları için tarif edildiği şekilde kaplara dağıtılır ve saklanır.

Üretici

Üretim yeri izin belgesi sahibi.

Üretim (Production)

Maddelerin teslim alınmasından işlenmesi, ambalajlanması ve bitmiş ürün olarak tamamlanmasına dek, bir tıbbi ürünün hazırlanmasında gerçekleştirilen tüm işlemler.

Validasyon

İyi İmalat Uygulamaları prensiplerine uygun olarak; bir prosedürün, prosesin, ekipmanın, materyalin, faaliyetin veya sistemin beklenen sonuçları gerçekten ürettiğini kanıtlama işlemi (ayrıca bk. kalifikasyon).

Yarı mamul

Bulk ürün olmadan önce daha ileri üretim aşamalarından geçmesi gereken kısmen işlenmiş materyal.

Yeniden işleme

Kabul edilemez kalitedeki ürünün bir serisinin tamamının veya bir kısmının, bir ya da daha fazla ilave işlem ile kalitesinin kabul edilebilir hale getirilmesi için belli bir üretim aşamasından itibaren yeniden çalışılması.

TESİS ANA DOSYASI HAZIRLANMASINA İLİŞKİN KILAVUZ

1. GİRİŞ

1.1. İlaç imalatçısı tarafından hazırlanan tesis ana dosyası; imalat yerindeki kalite yönetim politikalarına ve faaliyetlerine, ismi geçen üretim yerinde gerçekleştirilen ilaç imalat işlemine ve/veya ilaç imalat 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) imalat yerinde gerçekleştiriliyor olduğu durumlarda tesis ana dosyasında sadece bu operasyonlar tanımlanmalıdır.

1.2. Kuruma sunulan tesis ana dosyasında üreticinin İİU ile ilgili faaliyetlerine ilişkin genel gözetim sürecinde ve İİU denetlemelerinin verimli bir biçimde planlanmasında ve gerçekleştirilmesinde faydalı olabilecek net bilgiler yer almalıdır.

1.3. Tesis 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. Tesis ana dosyası, ekleriyle birlikte A4 boyutunda kâğıda çıktı alındığında okunabilir olmalıdır.

1.4. Tesis ana dosyası imalatçının kalite yönetim sistemine ait dokümanlardan biri olduğundan bu duruma uygun olarak güncel tutulmalıdır. Tesis 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

Tesis ana dosyası hakkındaki bu kılavuzda, Kurumca gerçekleştirilen İİU denetlemelerinin planlama ve yürütme süreçlerinde kolaylık sağlayan tesis ana dosyasının hazırlanmasında tıbbi ürün imalatçılarına yol göstermek amaçlanmıştır.

3. KAPSAM

Bu kılavuz, tesis ana dosyasının hazırlanışını ve içeriğini kapsamaktadır. Beşeri tıbbi ürün imalatçılarının tesis ana dosyası hazırlamalarının istenip istenmediği hususu Kurumun 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 tesis ana dosyası veya muadil dosyalar hazırlanırken de bu kılavuzun ana hatlarından yararlanılabilir.

4. TESİS ANA DOSYASININ İÇERİĞİ

Kullanılması gereken format hakkında bilgi için Eke bakınız.

EK: TESİS ANA DOSYASININ İÇERİĞİ

1. İMALATÇI HAKKINDA GENEL BİLGİ

1.1. İmalatçının irtibat bilgileri

- İmalatçının unvanı ve resmi adresi
- İmalat yerinin, binaların ve üretim yerinde bulunan üretim birimlerinin isimleri ve açık adresleri
- İmalatçının irtibat bilgileri ve ürün kusuru ya da ürün geri çağırma gibi durumlarda sorumlu kişiye 24 saat erişilebilecek telefon numarası
- İmalat yerini tanımlayıcı bilgiler (ör. GPS veya diğer coğrafi konumlandırma sistemine göre konum bilgileri)

1.2. İmalathanede gerçekleştirilen izinli ilaç üretim faaliyetleri

- Kurumca düzenlenen geçerli üretim yeri izin belgesi sureti Ek 1'de sunulmalıdır.

Henüz üretim yeri izin belgesi yoksa belirtilmelidir.

- Kurumca izin verilen imalat, ithalat, ihracat, dağıtım faaliyetlerinin ve diğer faaliyetlerin ve üretim yeri izin belgesi kapsamında değilse yabancı makamların izin verdiği dozaj şekillerinin/faaliyetlerin kısa tanımı.
- Hâlihazırda imalathanede imalat edilmekte olan, Ek 1'de yer almayan ürün türleri (Ek 2'deki liste).
- Kurumca gerçekleştirilen denetimlere dair denetim tarihi, denetim sonucuna dair kısa bilgiyi içerir liste. Ülkemiz haricindeki ülkelerden denetimin olması halinde, denetimi gerçekleştiren yetkili makamın adını, ülkesini ve denetim tarihini de içeren, son 5 yıl içerisinde üretim yerinde gerçekleştirilen GMP denetlemelerinin listesi. Varsa, güncel GMP sertifikasının bir sureti (Ek 3) sunulmalıdır.

1.3. İmalathanaede gerçekleştirilen diğer üretim faaliyetleri

- İmalathanede gerçekleştirilen varsa ilaç dışı faaliyetler.

2. İMALATÇININ KALİTE YÖNETİM SİSTEMİ

2.1. İmalatçının kalite yönetim sistemi

- Firma tarafından uygulanan kalite yönetim sisteminin kısa tanımı ve kullanılan standarda atıf.
- Üst yönetimin sorumlulukları da dâhil olmak üzere, kalite sisteminin muhafaza edilmesiyle ilgili sorumluluklar.
- İmalat 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 bulunduğu durumlarda yetkili kişiler 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 Kuruma 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 imalatçı ve laboratuarların adres ve irtibat bilgilerini içeren liste ve dışarıya yaptırılan imalat 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

− İmalatçı 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 dâhil 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; imalathanenin büyüklüğü ve binaların listesi. İmalat 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).

− İmalat alanlarının ölçekli basit planı veya tarifi (mimari veya teknik çizimlere gerek yoktur)

− Odaların sınıflarını, bitişik alanlar arasındaki basınç farklarını ve odalarda gerçekleştirilen imalat faaliyetlerini de (örn. birleştirme, dolum, saklama, ambalajlama gibi) kapsayan, imalat 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 beslemesini, sıcaklığı, nemi, basınç farklarını ve hava değiştirme hızlarını tanımlama ilkeleri ve hava resirkülasyon 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 control laboratuarı 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 dâhil olmak üzere, üretilen ürün türleri:

- İmalat yerinde üretimi gerçekleştirilen hem beşeri hem de veteriner tıbbi ürünlerin dozaj şekillerinin listesi.
- Klinik çalışmalar için imalat 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. Proses 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 imalathanede gerçekleştirilen kalite kontrol faaliyetlerinin tanımı.

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

8.1. **Dağıtım** (imalatçının 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 Kurumca 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

– İmalatçının ürünlerinin yasadışı tedarik zincirine düşmesini engellemek için alınan önlemler.

8.2. Şikâyetler, ürün kusurları ve ürün geri çekme

– Şikâyetleri, ürün kusurlarını ve ürün geri çekme sürecini yönetmek için kullanılan sistemin kısa tanımı.

9. İÇ DENETİM

- Planlı denetlemeler, pratik düzenlemeler ve takip faaliyetlerinin kapsadığı alanları seçerken kullanılan kriterlere odaklanarak, iç denetim sisteminin kısa tarifi.

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 zinciri akış semaları

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