

FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İYİ İMALAT UYGULAMALARINA İLİŞKİN KILAVUZ

İÇİNDEKİLER	
BÖLÜM 1 KALİTE YÖNETİMİ	
BÖLÜM 2 PERSONEL	
BÖLÜM 3 TESİSLER VE EKİPMAN	
BÖLÜM 4 DOKÜMANTASYON	
BÖLÜM 5 ÜRETİM	
BÖLÜM 6 KALİTE KONTROL	
BÖLÜM 7 KONTRATLI (FASON) İMALAT VE ANALİZ	
BÖLÜM 8 ŞİKAYETLER VE GERİ ÇEKME	
BÖLÜM 9 KENDİ KENDİNİ DENETLEME	
EKLER	
EK-1 STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI	
EK-2 BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI	
EK-3 RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI	
EK-4 MEDİKAL GAZLARIN İMALATI	
EK-5 BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI	
EK-6 BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN ÖRNEK ALINMASI	
EK-7 SIVILAR, KREMLER VE POMADLARIN İMALATI	
EK-8 İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BAŞINÇLI VE ÖLÇÜMLENMİŞ DOZDA AEROSOL PREPARATLARIN İMALATI	
EK-9 BİLGİSAYARLI SİSTEMLER	
EK-10 FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONLAŞTIRICI RADYASYONUNUN KULLANIMI	
EK-11 ARAŞTIRMA ÜRÜNÜNÜN/ÜRÜNLERİNİN İMALATI	
EK-12 İNSAN KANINDAN YA DA İNSAN PLAZMASINDAN TÜRETİLEN TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI	
EK-13 KALİFİKASYON VE VALİDASYON	
EK-14 PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA	
EK-15 İYİ İMALAT UYGULAMALARI	
EK-16 KALİTE RİSK YÖNETİMİ	
BÖLÜM II BAŞLANGIÇ MADDELERİ OLARAK KULLANILAN AKTİF MADDELERDE TEMEL GEREKSİNİMLER	

BÖLÜM 1

KALİTE YÖNETİMİ

Prensip

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

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

Kalite Güvencesi

1. Kalite güvencesi, bir ürünün, tek tek veya toplu olarak kalitesini etkileyen tüm unsurları kapsayan, geniş çerçeveli bir kavramdır. Farmasötik ürünlerin amaçlanan kullanımları için gereken kalitede olduklarını güvence altına almak hedefi ile yapılan organize düzenlemelerin bütünüdür. Dolayısıyla İİU ve ek olarak bu kılavuzda yer almayan diğer faktörleri de bünyesinde barındırmaktadır. Farmasötik ürünlerin imalatına uygun bir kalite güvencesi sistemi şu noktaları garanti altına almalıdır:
 - 1.1. Farmasötik ürünler, İİU gereklilikleri dikkate alınarak tasarlanmalı ve geliştirilmelidir.
 - 1.2. Üretim ve kontrol işlemleri açıkça belirtilmeli ve İİU'ya adapte edilmelidir.
 - 1.3. Yönetim sorumlulukları açıkça belirtilmelidir.
 - 1.4. Doğru başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemelerinin üretilmeleri, temini ve kullanımlarına ilişkin düzenlemeler yapılmalıdır.
 - 1.5. Yarı mamuller üzerinde tüm gerekli kontroller ve diğer inproses kontroller ile validasyonlar yapılmalıdır.
 - 1.6. Bitmiş ürün, belirlenmiş prosedürlere göre, doğru biçimde işlem görmeli ve kontrol edilmelidir.
 - 1.7. Farmasötik ürünler, mesul müdür her bir üretim serisinin, ruhsatına esas bilgilere, üretim, kontrol ve farmasötik ürünün serbest bırakılışına ilişkin yasa ve kurallara uygun olarak üretildiğini ve kontrol edildiğini gösteren onay vermedikçe, yani seriyi serbest bırakmadıkça, satılamaz veya temin edilemez.
 - 1.8. Farmasötik ürünlerin, raf ömürleri boyunca kalitelerinin devam ettirilmesi amacıyla uygun koşullarda saklanması, dağıtılması ve müteakiben işlem görmesini mümkün olduğunca garanti altına alacak yeterli düzenlemeler mevcut olmalıdır.
 - 1.9. Kalite güvencesi sisteminin etkinliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirecek bir "kendi kendine denetleme ve/veya "kalite teftiş yöntemi" mevcut olmalıdır.

Farmasötik Ürünler İçin İyi İmalat Uygulamaları (İİU)

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

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

- 2.1. Tüm üretim prosesleri açıkça belirlenmeli, deneyimlerin ışığı altında sistematik olarak yeniden gözden geçirilmelidir. Bu prosesler ile farmasötik ürünlerin sürekli olarak istenen kalitede ve spesifikasyonlarına uygun olarak üretilbildikleri gösterilmelidir.
- 2.2. Üretim proseslerinin kritik basamakları ve proseslerde yapılan belirgin değişiklikler valide edilmelidir.
- 2.1. İyi imalat uygulamaları için gerekli tüm olanaklar aşağıdakiler de dahil olmak üzere sağlanmalıdır:
 - a) Uygun kalifiye ve eğitilmiş personel;
 - b) Uygun tesisler ve alan;
 - c) Uygun ekipman ve hizmetler;
 - d) Doğru materyal, kaplar ve etiketler;
 - e) Onaylanmış prosedürler ve talimatlar;
 - f) Uygun depolama ve taşıma;

- 2.4. Talimatlar ve prosedürler, talimat formuna özellikle eldeki olanaklara göre uygulanabilir şekilde açık ve anlaşılabilir bir dille yazılmalıdır.
- 2.5 Operatörler, prosedürleri doğru bir şekilde yerine getirebilmek için eğitilmelidir.
- 2.6 Üretim sırasında, tüm işlemlerin prosedürlere ve talimatlara göre gerçekten yapıldığını ve ürünün istenen kalitede ve miktarda olduğunu gösterecek şekilde elle veya diğer kayıt cihazlarıyla kayıt tutulmalıdır. Her anlamlı sapma tümüyle kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.
- 2.7. İncelenecek olan seri hakkında, dağıtımı da dahil olmak üzere, tüm geçmişine ait üretim kayıtları anlaşılabilir ve kolay erişilebilir formlar halinde saklanmalıdır.
- 2.8 Farmasötik ürünlerin dağıtımı (toptan satışı), kalitelerini etkileyecek herhangi bir riski asgariye indirecek şekilde yapılmalıdır.
- 2.9 Herhangi bir seriyi, satış veya dağıtım sonrası, geri çekme imkanı veren bir sistem mevcut olmalıdır.
- 2.10 Piyasaya arz edilmiş ürünlere ilişkin şikayetler incelenmeli, kalite hatalarının sebepleri araştırılmalı, hatalı ürünlere ilişkin uygun önlemler alınmalı ve durumun tekrarı önlenmelidir.

Kalite Kontrol

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

Ürün Kalitesinin İncelenmesi

4. Sadece ihraç amaçlı ürünler de dahil olmak üzere bütün lisanslı tıbbi ürünlerin düzenli periyodik veya dönemsel kalite incelemeleri, herhangi bir eğilimi belirlemek ve ürünü ve proses gelişimini tanımak amacıyla mevcut prosesin tutarlılığını, hem başlangıç materyalleri hem de bitmiş ürün için mevcut spesifikasyonların uygunluğunun doğrulanması amacıyla gerçekleştirilmelidir. Normalde bu tür incelemeler, daha önceki incelemeler de göz önüne alınarak, yıllık olarak yapılmalı ve dokümanite edilmelidir ve en azından aşağıdaki unsurları içermelidir:
- 4.1. Üründe kullanılan ambalaj materyalleri dahil başlangıç materyallerinin incelenmesi, özellikle yeni kaynaktan olanlar.
- 4.2. Kritik in-proses kontrollerinin ve bitmiş ürün sonuçlarının incelenmesi.
- 4.3. Belirlenen spesifikasyonu/spesifikasyonları karşılayamayan serilerin incelenmesi ve bunların araştırılması.
- 4.3. Bütün önemli sapmaların veya uygunsuzlukların, bunların ilgili araştırmalarının ve sonuçta alınan düzeltici ve önleyici aksiyonların etkinliğinin incelenmesi.
- 4.4. Proseslerde veya analitik metotlarda yapılan bütün değişikliklerin incelenmesi.
- 4.5. Üçüncü ülke (sadece ihracat) dosyaları için olanlar dahil başvurusu yapılan/izin verilen/reddedilen ruhsat varyasyonlarının incelenmesi.
- 4.6. Stabilitate izleme programının sonuçlarının ve herhangi bir ters eğilimin incelenmesi.
- 4.7. Kaliteye ilişkin bütün iadelerin, şikayetlerin ve geri çekmelerin ve de bu zamanlarda yapılan araştırmaların incelenmesi.
- 4.8. Daha önceki herhangi bir diğer ürün proses veya ekipman düzeltici aksiyon yeterliliğinin incelenmesi.

4.9. Yeni ruhsatların ve ruhsata yapılan varyasyonlar için ruhsatlandırma sonrası taahhütlerin incelenmesi.

4.10. İlgili ekipman ve HVAC, su, sıkıştırılmış gaz, vb. gibi yardımcı tesislerin kalifikasyon durumu.

5. Güncel olduklarını temin etmek amacıyla Bölüm 7 kapsamında tanımlanan şekilde herhangi bir anlaşmanın incelenmesi.

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

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

Kalite Risk Yönetimi

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

7. Kalite risk yönetimi sistemi aşağıdakileri temin etmelidir:

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

7.2. Kalite risk yönetimi prosesinin efor, formalite ve dokümantasyon seviyesi risk seviyesi ile orantılıdır.

7.3. Kalite risk yönetimi proses ve uygulama örnekleri diğerlerine ilaveten Ek 20'de bulunabilir.

BÖLÜM 2

PERSONEL

Prensip

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

Genel Hususlar

İmalatçı, gerekli kalifikasyona ve pratik tecrübeye sahip olan yeterli sayıda personele sahip olmalıdır. Herhangi bir bireye yüklenen sorumluluklar, ürünün kalitesini risk altına sokacak ölçüde aşırı olmamalıdır.

İmalatçının bir organizasyon şeması olmak zorundadır. Sorumlu pozisyonlardaki bireylerin iş tanımlarında yazılı sorumlulukları ve sorumluluklarını yerine getirmeleri için uygun yetkileri olmalıdır. Bu bireylerin görevleri, yeterli kalifikasyon düzeyindeki atanmış vekillerine devredilebilir. İyi İmalat Uygulamaları ile ilgili personelin sorumluluklarında hiçbir boşluk veya açıklığa kavuşturulmamış bir çakışma olmamalıdır.

Kilit Personel

1. Kilit personel, üretim sorumlusu, kalite kontrol sorumlusu ve eğer bunlardan en az biri ürünün serbest bırakılmasından sorumlu değilse, bu amaçla atanmış mesul müdür veya diğer yetkili kişilerden oluşur. Normalde, kilit pozisyonlarda bulunan kişiler tam gün görev yapmalıdırlar.
2. Üretim ve Kalite kontrol sorumluları birbirlerinden bağımsız olmalıdır. Büyük kuruluşlarda Bölüm 2.5, 2.6, 2.7'de belirtilen fonksiyonları yerine getirmek üzere personel görevlendirmesi gerekebilir.
- 2.1. Mesul müdürün görevleri şu şekilde özetlenebilir:
 - a) Mesul müdür, her serinin yasal yükümlülükleri ve ruhsatına uygun olarak üretilip test edildiğini güvence altına almalıdır.
 - b) İthal edilen her serinin ithal edilen ülkede (Madde 51, paragraf 1(b) de belirtilen) testten geçtiğini güvence altına almalıdır.
 - c) Serbest bırakmadan önce her üretim serisinin istenen yükümlülükleri sağladığını kayıt veya dokümanlarla belgelendirmelidir.
- 2.3. Üretim Sorumlusu genel olarak aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:
 - a) Gereken kalitenin sağlanabilmesi, için ürünlerin uygun dokümantasyona göre üretilmesini ve depolanmasını güvence altına almak.
 - b) Üretim işlemlerine ilişkin talimatları onaylamak ve bu talimatlara kesinlikle uyulmasına güvence altına almak.
 - c) Üretim kayıtlarını değerlendirmek ve bu kayıtları kalite kontrol departmanına yollanmadan önce mesul müdür tarafından incelenmesini ve imzalanmasını güvence altına almak.
 - d) Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının bakımını kontrol etmek.
 - e) Uygun validasyonların yapılmasına güvence altına almak.
 - f) Bölüm personelinin gerekli başlangıç ve devam eğitiminin yapılmasını ve
 - c) ihtiyaçlara göre adapte edilmesini güvence altına almak.

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

- 2.3. Genel olarak kalite kontrol sorumlusu aşağıdaki sorumluluklara sahiptir:
 - a) Başlangıç maddesi, ambalaj malzemesi, ara ürünler, bulk veya bitmiş ürünleri kabul etmek veya reddetmek.
 - b) Seri kayıtlarını değerlendirmek
 - c) Gerekli tüm testlerin yapılmasını güvence altına almak.
 - d) Spesifikasyonları, örnek alma talimatlarını, test metodlarını ve diğer kalite kontrol prosedürlerini onaylamak.

- e) Kontratlı (fason) analiz yapanları onaylamak ve izlemek.
- f) Bölümünün, tesislerinin ve ekipmanlarının bakımını kontrol etmek.
- g) Uygun validasyonların yapılmasını güvence altına almak.
- h) Bölüm personelinin gerekli başlangıç ve devamlı eğitiminin yapılmasını ihtiyaçlara göre adapte edilmesini güvence altına almak.

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

- 2.4. Genelde üretim ve kalite kontrol sorumlularının, kalite ile ilgili olarak, paylaştıkları veya birlikte gerçekleştirdikleri sorumlulukları bulunmaktadır. Bu, aşağıdaki hususları içerebilir:
- a) Yazılı prosedür ve diğer dokümanların ve bunların ilavelerinin yürürlüğe konması veya yürürlüktekilerin değiştirilmesi.
 - b) İmalat ortamının kontrol edilmesi ve izlenmesi,
 - c) Tesis hijyeni
 - d) Proses validasyonu,
 - e) Eğitim,
 - f) Materyal ve malzeme satıcılarının onaylanması ve izlenmesi
 - g) Kontratlı üreticilerin onaylanması ve izlenmesi
 - h) Materyal ve ürünlerin saklama koşullarının belirlenmesi ve izlenmesi
 - ı) Kayıtların saklanması.
 - i) İyi İmalat Uygulamaları gerekliliklerine uyumluluğun izlenmesi
 - j) Ürün kalitesini etkileyebilecek faktörlerin izlenmesi amacıyla denetleme, araştırma ve örnekleme yapılması.

Eğitim

- 3. İmalatçı, görevleri gereği üretim alanlarına ve kalite kontrol laboratuvarlarına (teknik bakım ve temizlik personeli dahil) girmek durumunda olan tüm teknik personel ile, faaliyetleri ürün kalitesine etki eden diğer personeli eğitmelidir.
- 4. 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.
- 5. 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.
- 6. 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.
- 7. Kalite Güvencesi kavramı ve bunun anlaşılmasını, uygulanmasını ve geliştirilmesini kolaylaştıracak tüm önlemler, eğitim oturumlarında bütünüyle tartışılmalıdır.

Kişisel Hijyen

- 8. 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.
- 9. Tüm personel işe alındıktan hemen sonra tıbbi muayeneden geçirilmelidir. Ürün kalitesini olumsuz etkileyebilecek sağlık durumlarından imalatçının haberdar edilmesini sağlayan talimatların bulundurulması imalatçının sorumluluğundadır. İlk tıbbi muayeneden sonra, iş ve kişi sağlık için gerek olan zamanlarda muayene yaptırılmalıdır.
- 10. Bulaşıcı hastalığı veya vücudun kısımlarında açık yarası olan personelin farmasötik ürünlerin imalatı ile uğraşmasına önleyen, uygulanabilir tedbirler alınmalıdır.
- 11. İmalat alanlarına giren herkes, yürütülecek işleme uygun koruyucu bir kıyafet giymelidir.
- 12. 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.

13. Ürün ve ürün ile doğrudan temas eden ekipmanın herhangi bir parçası ile operatörün ellerinin doğrudan teması önlenmelidir.
14. Personele, el yıkama tesislerini kullanılmaları konusunda talimat verilmelidir.
15. Steril preparatlar gibi özel ürün gruplarının imalatına ilişkin özel gereklilikler ilave kılavuzlarda yer almaktadır.

BÖLÜM 3

TESİSLER VE EKİPMAN

Prensip

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

TESİSLER

Genel Hususlar

Tesisler; imalatın korunmasına ilişkin önlemler ile beraber düşünüldüğünde, materyal veya ürüne olabilecek bulaşma riskini en az düzeye indirecek bir çevrede yerleştirilmelidir.

Tesislerde dikkatle bakım yapılmalı, tamir ve bakım işlemlerinin ürün kalitesinde herhangi bir zarar meydana getirmedikten emin olunmalıdır. Bunlar detaylı yazılı talimatlara göre temizlenmeli ve uygulanabilir yerlerde dezenfekte edilmelidir.

Aydınlatma, sıcaklık, rutubet ve havalandırma uygun olmalı ve doğrudan veya dolaylı olarak imalat ve saklama sırasında ürün olumsuz yönde etkilememeli veya ekipmanın doğru bir şekilde işleyişini bozmamalıdır.

Tesisler, haşere ve diğer hayvanların içeri girmesini en üst düzeyde engelleyecek şekilde tasarımlanmalı ve donatılmalıdır.

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

1. Çapraz bulaşmaya bağlı olarak ciddi tıbbi zarar oluşma riskini en aza indirmek için, yüksek derecede hassasiyet yaratan (örneğin penisilinler) veya biyolojik preparatlar(örneğin canlı organizmalardan yapılanlar) gibi özel farmasötik ürünlerin üretimine uygun, sadece bunların üretimi için ayrılmış, bağımsız, kendi içinde kapalı tesisler bulunmalıdır. İlaveten, belli ürünler örneğin bazı antibiyotikler, bazı hormonlar, bazı sitotoksikler, bazı yüksek aktiviteli ilaçlar ve farmasötik olmayan ürünler aynı tesis içerisinde üretilmemelidir. İstisnai durumlarda, bu ürünlerin, aynı tesislerde, birbirinin ardı sıra? kampanya çalışma prensibi ile üretilmesi, ancak özel önlemler dikkate alındığı ve gerekli validasyonlar yapıldığı takdirde kabul edilebilir. Farmasötik ürünlerin üretildiği tesislerde pestisitler ve herbisitler gibi teknik zehirlerin üretimine izin verilmemelidir.
2. Tesislerin yerleşimi, tercihan üretimin yer alacağı birbirine ilişkili alanların, işlem sırasına ve öngörülen temizlik düzeyine uygun bir mantıksal bağlantıyı sağlayacak biçimde olmalıdır.
3. Değişik farmasötik ürünler veya bunların bileşenleri arasındaki karışma riskini en az düzeye indirmek, çapraz bulaşmayı engellemek ve herhangi bir imalat veya kontrol basamağını atlama veya yanlış uygulama riskini en aza indirmek amacıyla, ekipman ve materyallerin düzenli ve mantıksal bir sırayla yerleştirilmesine olanak verecek çalışma ve inproses depolama alanları bulunmalıdır.
4. Hammadde, primer ambalaj malzemesi, ara ürün veya bulk ürünlerin doğrudan çevreye açık oldukları yerlerde, iç yüzeyler (duvarlar, yerler ve tavanlar) düzgün, çatlak ve açık birleşme yeri ihtiva etmeyen, ortama partiküler madde vermeyen, etkin ve kolayca temizlenebilir, gerektiğinde dezenfekte edilebilir olmalıdır.
5. Boru sistemleri, bağlantıları, havalandırma noktaları ve diğer servis noktaları, temizlenmesi zor olan girinti ve oyuklar içermeyecek şekilde tasarımlanmalı ve yerleştirilmelidir. Bu birimler, mümkün olduğunca bakım sırasında üretim alanının dışından erişilebilir olmalıdır.

6. 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.
7. Üretilen ürünlere, yürütülen işlemlere ve dış çevre özelliklerine uygun olarak, üretim alanları, hava kontrol birimleri (sıcaklık ve gerektiğinde nem ve filtrasyon dahil) ile etkin bir şekilde havalandırılmalıdır.
8. Hammaddeler, genel olarak, tartım amacıyla tasarlanmış ayrı bir bölümde tartılmalıdır.
9. 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.
10. Farmasötik ürünlerin ambalajı için ayrılan tesisler karışmaları ve çapraz bulaşmayı önleyecek şekilde özel olarak tasarlanmalı ve yerleştirilmelidir
11. Özellikle, hat üzeri optik kontrollerin yapıldığı yerler olmak üzere, tüm üretim alanları iyi bir şekilde aydınlatılmalıdır.
12. Üretim için herhangi bir risk oluşturmamaları şartıyla, inproses kontroller üretim alanları içerisinde gerçekleştirilebilir.

Depo Alanları

13. Depo alanları, değişik kategorilerden materyal ve ürünü düzenli bir şekilde depolamaya imkan verecek ölçüde yeterli kapasiteye sahip olmalıdır: Başlangıç maddeleri ve ambalaj malzemeleri, yarı mamul, bulk ürün ve bitmiş ürün, karantinadaki ürünler, serbest bırakma onayı almış veya reddedilmiş iade alınmış veya geri çekilmiş ürünler gibi...
14. Depo alanları, iyi depolama koşullarını sağlayacak şekilde tasarlanmalı veya adapte edilmelidir. Özellikle depolar temiz, kuru ve kabul edilebilir sıcaklık limitleri içerisinde tutulmalıdır. Özel depolama koşulları (sıcaklık, rutubet) gerektiğinde, bu koşullar sağlanmalı ve kontrol edilip, izlenmelidir.
15. 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 tasarlanmalı ve donatılmalıdır.
16. 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.
17. Normalde başlangıç maddelerinden örnek alınması için ayrı bir "örnek alma" bölümü mevcut olmalıdır. Eğer örnek alma işlemi depo içerisinde gerçekleştiriliyorsa, bu işlem bulaşmayı veya çapraz bulaşmayı önleyecek bir şekilde yapılmalıdır.
18. Reddedilmiş, geri çekilmiş veya iade alınmış materyal veya ürünlerin depolanması için ayrılmış alanlar bulunmalıdır.
19. Yüksek derecede aktiviteye sahip materyal veya ürünler güvenli korunan alanlarda saklanmalıdır.
20. Basılı ambalaj malzemeleri, farmasötik ürün ile uyumlu olması açısından, kritik malzeme olarak kabul edilmeli ve bu materyallerin güvenli ve korunan alanlarda saklanmasına özel dikkat sarf edilmelidir.

Kalite Kontrol Alanları

21. 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.
22. Kalite kontrol laboratuvarları yürütülecek işlemlere uygun bir şekilde tasarlanmalıdır.
23. Karışimleri ve çapraz bulaşmayı engelleyecek ölçüde yeterli alan ayrılmalıdır.
24. Örneklerin ve kayıtların saklanması için yeterli ve uygun depolama alanı bulunmalıdır.

25. Hassas cihazları titreşim, elektriksel etkileşim, rutubet gibi etkilere korumaya yönelik ayrı odaların kullanılması gerekebilir.
26. Biyolojik ve radyoaktif örnekler gibi özel maddelerin kullanıldığı laboratuarlarda özel gereklilikler söz konusudur.

Yardımcı Alanlar

27. Dinlenme odaları ve kantinler diğer alanlardan ayrı olmalıdır.
28. Kıyafet değiştirme, yıkanma ve tuvalet bölümleri kolaylıkla ulaşılabilir ve kullanıcı sayısına uygun olmalıdır. Tuvaletler üretim ve depolama alanları ile doğrudan bağlantılı olmamalıdır.
29. 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.
30. Hayvan barınakları, ayrı giriş ve ayrı havalandırma ile diğer alanlardan iyice ayrılmış (izole edilmiş) olmalıdır.

EKİPMAN

31. İmalat ekipmanları, kullanım amacına uygun bir şekilde tasarlanmalı, yerleştirmeli ve bakımı yapılmalıdır.
32. Bakım ve onarım işlemleri ürün kalitesi için herhangi bir tehlike oluşturmamalıdır.
33. İmalat ekipmanı kolaylıkla ve tamamen temizlenebilecek şekilde tasarlanmalıdır. Ekipman, ayrıntılı olarak yazılmış prosedürlere göre temizlenmeli ve yalnızca temiz ve kuru koşullarda saklanmalıdır.
34. Yıkama ve temizlik ekipmanı bir bulaşma kaynağı olmayacak şekilde seçilmeli ve kullanılmalıdır.
35. Ekipmanlar hata ve bulaşma riskini önleyecek şekilde yerleştirilmelidir.
36. Üretim ekipmanı ürünler için herhangi bir tehlike yaratmamalıdır. Ürün ile temas eden makine parçaları ürün kalitesini etkileyecek dolayısıyla ürüne zarar verecek ölçüde etkileşime giren, ortama yabancı madde veren veya madde absorplayan özellikte olmamalıdır.
37. Üretim ve kontrol işlemlerinde, uygun aralıkta ölçüm yapan ve uygun hassasiyette terazi ve ölçüm ekipmanı mevcut olmalıdır.
38. Ölçüm, tartım, kayıt ve kontrol ekipmanları, uygun metotlara göre belirli aralıklarla kalibre ve kontrol edilmelidir. Bu tip testlerin kayıtları saklanmalıdır.

Sabit boru sistemleri, içindekini açıkça belirten şekilde işaretlenmeli ve uygun olan yerlerde akış istikametini göstermelidir.

39. Distile, deiyonize ve uygun hallerde diğer su tesisatı, mikrobiyolojik bulaşma limitleri ve alınacak önlemler hakkında detaylı bilgi veren yazılı prosedürlere göre sanitize edilmelidir.
40. Bozuk ekipman, eğer mümkünse, üretim veya kalite kontrol alanlarından uzaklaştırılmalı veya en azından cihazın bozuk olduğuna dair açık bir uyarı etiketi ile etiketlenmelidir.

BÖLÜM 4

DOKÜMANTASYON

Prensip

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

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

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

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

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

Dokümanlar dikkatle tasarlanmalı, hazırlanmalı, gözden geçirilmeli ve dağıtılmalıdır.

Dokümanlar ilgili imalat yetkisi ve ruhsat dosyalarına uygunluk göstermelidir.

Dokümanlar uygun ve yetkili kişilerce onaylanmalı, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.

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

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

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

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

Doküman üzerinde yapılacak herhangi bir değişiklik imzalanmalı ve değişiklik tarihi atılmalıdır.

Değişiklik eski bilginin de okunabileceği şekilde yapılmalıdır. Uygun olduğu zaman, değişikliğin nedeni de kaydedilmelidir.

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

Veriler, bir elektronik veri işlem sistemi ile veya bir başka güvenilir yolla kaydedilebilir. Fakat kullanılan sistemle ilgili ayrıntılı prosedürler mevcut olmalı ve kayıtların doğruluğu kontrol edilmelidir. Eğer dokümantasyon elektronik bilgi işlem metotları ile yürütülüyorsa, bilgisayara veri girişi veya veri değişimi yalnızca yetkili kişilerce yapılmalıdır ve bilgisayar sisteminde yapılan değişiklik ve iptalleri kayıt eden bir sistem mevcut olmalıdır. Bilgisayara giriş bir şifre veya başka bir yolla kısıtlanmalı ve kritik verilerin giriş sonuçları bağımsız olarak kontrol edilmelidir. Elektronik olarak saklanan seri kayıtları manyetik bant, mikrofilm, kağıt veya diğer yollar ile yedeklenmelidir (Back-up). Verilere saklandıkları sürece kolayca erişebilmek, özellikle önemlidir.

Gerekli Dokümanlar

Spesifikasyonlar

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

Başlangıç Maddeleri ve Ambalaj Malzemelerinin Spesifikasyonları

2. Uygulanabilir olması halinde başlangıç maddeleri, primer ve basılı ambalaj malzemelerine ait olan spesifikasyonlar şunları içermelidir;
 - 2.1. Aşağıdaki hususları kapsayacak şekilde materyalin tanımı:
 - a) Kabul edilmiş ismi ve dahili referans kodu.
 - b) Referansı (eğer mevcutsa bir farmakope monografına)
 - c) Onaylanmış satıcıları ve eğer mümkünse ürünlerin orijinal üreticisi.
 - d) Basılı materyallerden örnekler.
 - 2.2. Örnekleme ve test etmeye ilişkin talimatlar veya prosedürlere ait referanslar
 - a) Kabul limitleriyle beraber kalitatif ve kantitatif gereklilikler
 - b) Saklama koşulları ve özel önlemler
 - c) Bir dahaki kontrole kadar saklanabileceği azami süre.

Ara Ürün ve Bulk Ürünlerin Spesifikasyonları

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

Bitmiş Ürün Spesifikasyonları

4. Bitmiş ürün spesifikasyonları şu hususları içermelidir:
 - 4.1. Ürünün kabul edilmiş ismi ve mümkün olan durumlarda referans kodu.
 - 4.2. Ürün formülü veya ilgili referansı.
 - 4.3. Farmasötik şekil ve ambalaj ayrıntılarının tanımı.
 - 4.4. Örnekleme ve test etmeye ilişkin talimatlar veya prosedürlere referanslar.
 - 4.5. Kabul limitleriyle beraber, kalitatif ve kantitatif gereklilikler.
 - 4.6. Saklama koşulları ve uygulanabilir durumlarda özel önlemler
 - 4.7. Raf ömrü

İmalat Formülü ve Proses Talimatları

6. Üretilcek her ürün ve seri büyüklüğü için yetkili kişilerce onaylanmış imalat formülü ve proses talimatları bulunmalıdır. Bunlar çoğu zaman tek bir dokümanda birleştirilmiştir.
- 5.3. İmalat formülü şu hususları içermelidir:
 - a) Ürün ismi ve spesifikasyonları ile ilişkili ürün referans kod numarası.
 - b) Ürünün farmasötik şeklinin, dozunun ve seri büyüklüğünün tarifi.
 - c) Kullanılacak tüm başlangıç maddelerinin listesi, her birinin miktarlarını ve kabul edilmiş isimleriyle birlikte ve madde için tahsis edilmiş referans numarasını da gösterir şekilde bulunmalıdır; proses sırasında yok olabilecek herhangi bir maddenin de listede belirtilmesi gerekir.
 - d) Kabul limitleriyle birlikte, beklenen son verim ve uygulanabilir hallerde mevcutsa ilgili ara ürünlerin verimleri belirtilmelidir.
- 5.3. Proses talimatları şu hususları içermelidir:
 - a) Proses yeri ve kullanılacak ana ekipmana ilişkin açıklama
 - b) Kritik ekipmanın hazırlanmasına (temizleme, montaj, kalibrasyon, sterilizasyon v.b) ilişkin metot ve metotlara referanslar.
 - c) İşlem basamaklarına ait ayrıntılı talimatlar (materyaller üzerinde yapılan kontroller, ön işlemler, materyallerin karıştırma sırası, karıştırma zamanı, sıcaklık v.b).
 - d) Limitleriyle beraber inproses kontrollere ait talimatlar.
 - e) Gerekli takdirde, ürünün bulk halinde depolama koşulları (kaplar, etiketleme ve uygulanabildiği hallerde özel saklama koşulları).

- f) Dikkat edilmesi gereken özel önlemler.

Ambalaj Talimatları

6. Her bir ürünün ambalaj büyüklüğü ve tipine ilişkin, yetkili kişilerce onaylanmış ambalajlama talimatları mevcut olmalıdır. Bu açıklamalar normalde, aşağıdaki hususları veya bu hususlara ilişkin referansları içermelidir:
- 6.1. Ürün ismi.
 - 6.2. Farmasötik şekli ve uygulanabilir hallerde dozu.
 - 6.3. Son kap içindeki ürünün adedi, ağırlık veya hacim birimi olarak belirtilen ambalaj büyüklüğü
 - 6.4. Standart seri büyüklüğüne göre gerekli olan tüm ambalaj malzemelerinin, miktarları, büyüklükleri, tipleri ve her bir ambalajlama malzemesinin spesifikasyonu veya referans kodu ile beraber tam listesi.
 - 6.5. Uygun olduğu takdirde, ilgili basılı ambalaj malzemelerine ait örnek veya kopyası ve seri numarası ve son kullanma tarihinin nereye basılacağını gösteren örnekler.
 - 6.6. İşlem başlamadan önce ambalaj hattının kullanıma serbest bırakılması için alanın ve ekipmanların dikkatli teftişini de içeren özel önlemler.
 - 6.7. Her türlü, belirgin alt işlemi ve kullanılan ekipmanı da kapsayan ambalajlama işlemlerinin tarifi.
 - 6.8. Kabul limitleri ve örneklemeye ilişkin talimatları da kapsayan inproses kontrollerin detayları.

Seri Proses Kayıtları

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

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

- 7.1. Proses sırasında, aşağıda yer alan bilgiler, her bir basamak gerçekleştirilirken kaydedilmeli ve işlemin bitimini takiben kayıtlar, imalat işleminden sorumlu kişi ile mutabakata varılarak imzalanmalı ve tarih atılmalıdır:
- a) Ürünün ismi,
 - b) Ara basamaklara başlama tarihi ve zamanı ile üretiminin bitiş tarihi ve zamanı,
 - c) Üretimin her bir safhasından sorumlu kişinin ismi,
 - d) Üretimin değişik basamaklarında, operatörlerin ve uygun olduğu takdirde işlemi kontrol eden
 - e) kişinin parafı (örneğin tartım sırasında),
 - f) Tartılan gerçek ağırlıkları ile beraber, her bir başlangıç maddesinin seri numarası ve/veya
 - g) analitik kontrol numarası (geri kazanılmış veya yeniden işleme alınarak ilave edilmiş maddelerin seri numaraları ve miktarları da buna dahildir),
 - h) Her türlü ilgili işlem basamağı veya olay ve kullanılan ana ekipman,
 - ı) İnproses kontrol kayıtları, bu işlemleri yapan kişilerin parafları ve bulunan sonuçlar, İmalatın değişik ve uygun kademelerinde elde edilen ürün verimi, İmalat formülü ve proses talimatlarından herhangi bir sapma durumunda, bu durumu yürürlüğe koyanın imzası ve karşılaşılan özel problemlerin detaylarını içeren notlar.

Seri Ambalajlama Kayıtları

8. İşlem gören her seri veya seri parçası için bir seri ambalaj kaydı tutulmalıdır. Bu kayıt ambalajlama talimatlarının ilgili bölümlerine dayalı olmalı ve bu tür kayıtların tutulmasına ilişkin metotlar, yazım hatalarına neden olmayacak şekilde tasarlanmalıdır. Kayıtlar, ambalajlanacak bulk ürünün seri numarasını, miktarını, elde edilmesi planlanan bitmiş ürünün seri numarasını ve planlanan miktarını ihtiva etmelidir. Ambalajlama işlemine başlamadan önce, cihaz ve işlem yerinin, bir önceki ürünlerden temizlendiğine, planlanan ambalaj işlemi için gerekli olmayan doküman ve materyallerden arındırıldığına ve ekipmanın temiz ve kullanıma uygun olduğuna dair kontrol kayıtları mevcut olmalıdır.
- 8.1. Proses sırasında aşağıda yer alan bilgiler, her bir basamak gerçekleştirilirken kaydedilmeli ve işlemi takiben kayıtlar, ambalajlama işleminden sorumlu kişi ile mutabakata varılarak, imzalanmalı ve tarih atılmalıdır.
- a) Ürün adı.
 - b) Ambalajlama işlemlerinin tarihleri ve zamanları.
 - c) Ambalajlama işlemini yürüten sorumlunun ismi.

- d) Değişik basamaklarda çalışan operatörlerin parafları
- e) İnproses kontrollerin sonuçları dahil olmak üzere, ambalajlama talimatlarına uyulup uyulmadığının kontrolüne ilişkin kayıtlar.
- f) Kullanılan ekipman ve ambalajlama hattının referansları da dahil olmak üzere, ambalajlama işlemlerinin detayları.
- g) Mümkün olan her durumda seri numarası, son kullanma tarihi ve ilave tüm baskıları da kapsamakta olan basılı ambalaj malzemesi örnekleri.
- h) İmalat formülü ve proses talimatından herhangi bir sapma söz konusu ise, yetkili imzalarla izin verilmesi koşuluyla, herhangi bir özel problem veya beklenmedik olayların notları (detayları ile birlikte).
- ı) Uygun bir mutabakat işlemi yapılabilmesi için ambalaj bölümüne verilen, kullanılan, imha edilen ve depoya iadesi yapılan tüm basılı ambalaj malzemelerinin miktarları ve referans numaraları veya tanımları ile elde edilen ürün miktarları.

Yöntemler ve Kayıtlar

Teslim Alma

- 9. Teslimatı yapılan her başlangıç maddesi, primer ve basılı ambalaj malzemesinin kabulüne ilişkin yazılı prosedürler ve kayıtlar bulunmalıdır.
- 9.1. Kabul kayıtları şu hususları içermelidir:
 - a) Teslim fişi ve kapların üzerinde materyalin adı yazılı olmalıdır.
 - b) Eğer "a" şıkkından farklıysa materyalin fabrika içi adı ve/veya kodu.
 - c) Kabul tarihi.
 - d) Satıcı ve eğer mümkünse üreticinin adı.
 - e) Üreticinin seri veya referans numarası
 - f) Toplam miktar ve teslim alınan kapların sayısı
 - g) Kabulden sonra verilen seri numarası
 - ı) İlgili yorumlar (kaplama durumu gibi)
- 10. Başlangıç maddeleri, ambalaj malzemeleri ve diğer materyallerin fabrika içerisinde etiketlenmesi, karantinası ve depolanmasına ilişkin uygun yazılı yöntemler mevcut olmalıdır.

Örnekleme

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

Test Etme

- 11. İmalatın değişik safhalarında materyaller ve ürünlerin üzerinde yapılan testlerin metotlarının ve kullanılan ekipmanlar ile ilgili bilginin yer aldığı yazılı talimatlar mevcut olmalıdır. Yapılan testler kayıt edilmelidir (Bakınız Bölüm 6, Madde 17).

Diğer Hususlar

- 12. Maddelerin, materyallerin ve ürünlerin kabul veya reddedilmelerine ve özellikle bitmiş ürünlerin bu amaçla yetkili kılınmış bir kişi tarafından serbest bırakılmalarına ilişkin yazılı talimatlar mevcut olmalıdır. Gerektiği takdirde, herhangi bir serinin geri çekilmesini kolaylaştırmak amacıyla, her bir ürünün dağıtımına ilişkin kayıtlar saklanmalıdır (Bakınız Bölüm 8).
- 12.1. Uygulanabilir durumlarda, aşağıda sıralanan hususlarda yazılı prosedürler ve bunlar uyarınca yapılan işlemler veya ulaşılmış sonuçları gösteren kayıtlar mevcut olmalıdır.
 - a) Validasyon
 - b) Ekipmanların montajı ve kalibrasyonu
 - c) Bakım, temizlik ve sanitize etme
 - d) Eğitim de dahil olmak üzere personel konuları, giyim ve hijyen
 - e) Çevre izleme
 - f) Haşere kontrolü

- g) Şikayetler
- h) Geri çekme
- ı) İade

13. İmalat ve test cihazlarının ana parçaları için anlaşılır çalıştırma talimatları mevcut olmalıdır.
14. Kritik veya ana ekipmanlar için validasyon, kalibrasyon, bakım, temizlik ve onarım işlemlerinin yapıldığı tarihleri ve bu işlemleri gerçekleştiren personelin adlarını içeren kütük defterleri bulunmalıdır
15. Kütük defterlerinde ayrıca, tarih sırasıyla ana veya kritik ekipmanın kullanıma nedeni ve ürünlerin işlem gördüğü alanlar hakkında da bilgi bulunmalıdır.

BÖLÜM 5

ÜRETİM

Prensip

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

Genel Hususlar

1. Üretim, ehliyetli personel tarafından gerçekleştirilmeli ve nezaret edilmelidir.
2. Teslim alma, karantina, örnekleme, depolama, etiketleme, tartım/hazırlama, işleme, ambalajlama ve piyasaya dağıtım gibi tüm materyal ve ürün işlemleri, yazılı prosedürler ve talimatlara göre yapılmalı ve gerekli olduğu takdirde kaydedilmelidir.
3. Fabrikaya giren tüm materyaller, gönderilen malın siparişe uygun olup olmadığı yönünden kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda kaplar temizlenmelidir ve öngörülen verileri içeren bir etiket ile etiketlenmelidir.
4. Hasar görmüş kaplar ve materyalin kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek diğer problemler araştırılmalı, kaydedilmeli ve kalite kontrol bölümüne bildirilmelidir.
5. Gelen materyaller ve bitmiş ürünler, teslim almayı ve prosesi takiben, kullanım veya dağıtım için serbest bırakılana kadar fiziksel veya idari olarak karantinaya alınmalıdır.
6. Dışarıdan satın alınan ara ürün ve bulk ürünler de, teslim almada başlangıç maddeleri gibi aynı şekilde işlem görmelidir.
7. Tüm materyaller ve ürünler, üretici tarafından belirlenmiş uygun koşullarda ve serilerin ayırımına ve stok dönüşümüne imkan verecek ve muntazam şekilde depolanmalıdır.
8. Kabul edilebilir limitlerin dışında hiç bir uyumsuzluk olmadığından emin olunması için gerektiğinde, verimlerin kontrolü ve miktarların mutabakatı işlemleri yürütülmelidir.
9. Karışma ve çapraz bulaşma riskinin hiç olmadığı haller dışında, değişik ürünlerin operasyonları aynı odada, aynı zamanda veya birbirini takip eden zamanda yürütülmemelidir.
10. Prosesin her sahasında, ürünler ve materyaller mikrobiyal ve diğer türden bulaşmalardan korunmalıdır.
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.
12. Tüm proses süresince bütün materyaller, bulk kapları, belli başlı ekipmanlar ve uygun hallerde kullanılan odalar, işlem gören ürün veya materyalin adını, dozaj şeklini ve seri numarasını içeren etiketler ile etiketlenmelidir. Mümkün olduğu takdirde bu etiketleme üretim basamağını da göstermelidir.
13. Kaplara, ekipmana ve tesislere tatbik edilen etiketler, anlaşılır, anlamlı ve firmanın kabul ettiği şekilde olmalıdır. Buna ek olarak, içinde bulunulan durumu (karantina, kabul, red, temiz) gösteren kelimelerin yanısıra renklerle de belirtmek çoğu zaman yararlıdır.
14. Ürünlerin bir alandan bir başka alana sevk edilmesi için kullanılan boru hatları ve ekipmanın diğer parçalarının bağlantısının doğru şekilde yapıldığı kontrol edilmelidir.
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.
16. Üretim tesislerine giriş, yetkili kişiler ile sınırlandırılmalıdır.

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

Üretim Sırasında Çapraz Bulaşmanın Önlenmesi

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

Örneğin :

- 19.1. 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.
- 19.2. Uygun hava kilidi ve havanın dışa atılması sağlanarak
- 19.3. İşlem görmemiş veya yeterli işlem görmemiş havanın tekrar dolaşımı (resirküle edilmesi) veya tekrar girmesinin sebep olduğu bulaşma riskini en aza indirerek.
- 19.4. Koruyucu giysileri, özel çapraz bulaşma riski olan ürünlerin işlem gördüğü alanların içinde bulundurarak
- 19.5. Ekipmanın yetersiz temizliği yaygın bir çapraz bulaşma kaynağı olduğundan, etkinliği bilinen temizlik ve bulaşmayı yok etme (dekontaminasyon) usulleri kullanılarak.
- 19.6. Üretimde "kapalı sistemler" kullanılarak.
- 19.7. Kalıntı (bakiye bulaşma) testi yapılarak ve ekipmanlarda temizlik durumunu belirten etiket kullanılarak.
20. Çapraz bulaşmayı engellemek amacıyla, alınan önlemler ve bunların etkinliği hazırlanmış prosedürlere göre periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Validasyon

21. Validasyon çalışmaları İyi İmalat Uygulamaları'nı desteklemeli ve belirlenmiş prosedürlere göre yürütülmelidir. Sonuçlar ve varılan kararlar kaydedilmelidir.
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.
23. Ekipman ve materyallerin değiştirilmesi de dahil olmak üzere, ürünün kalitesini ve/veya imalatın tekrarlanabilirliğini etkileyebilecek belirgin üretim proses değişiklikleri valide edilmelidir.
24. Prosesler ve yöntemler, hedeflenen sonuçlara ulaşmada yeterli kaldıklarından emin olunması için periyodik kritik yeniden validasyona tabi olmalıdır.

Başlangıç Maddeleri

25. Başlangıç maddelerinin satın alınması, satıcılar hakkında özel ve geniş bilgiye sahip personel gerektiren önemli bir işlemdir.
26. Başlangıç maddeleri, yalnızca ilgili spesifikasyonda adı geçen onaylanmış satıcılardan ve mümkün olan yerde doğrudan üreticisinden satın alınmalıdır. İmalatçı tarafından hazırlanan başlangıç maddeleri spesifikasyonlarının satıcılarla tartışılması tavsiye edilir. İmalatçı ile satıcının, konu olan başlangıç maddesinin üretiminin tüm yönleri ve analizleri (taşınma, etiketleme, ambalajlama, şikayetler ve reddetme prosedürleri de dahil) hakkında da tartışmaları yararlı olur.
27. Her teslimatta, kapların ambalaj bütünlüğü ve ambalajın kapanma durumu (mühürü) ile, teslimat fişiyle satıcının etiketi arasındaki uyum kontrol edilmelidir.
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.

29. Depolardaki başlangıç maddeleri uygun bir şekilde etiketlenmeli (Bölüm 5 Madde13), etiketler en az aşağıdaki bilgileri taşımalıdır:
 - 29.1. Ürünün kabul edilen ismi ve uygulanabilir hallerde ürün dahili referans kodu.
 - 29.2. Teslim almada verilen bir seri numarası.
 - 29.3. Uygulanabilir hallerde ürünün durumu (Örneğin; karantina, analiz, serbest bırakıldı, red).
 - 29.4. Uygulanabilir hallerde, son kullanma veya yeniden test edilmesi gereken tarih.
 - 29.5. Tamamen bilgisayar ile donanmış bir depolama sistemi kullanıldığında, yukarıda sayılan bilgilerin hepsinin, etiket üzerinde okunur şekilde yer alması gerekmeyebilir.
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).
31. Yalnızca kalite kontrol bölümü tarafından onaylanan ve raf ömrünü doldurmamış başlangıç maddeleri kullanılmalıdır.
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.
33. Tartım yapılan her materyalin ağırlığı veya hacmi, bağımsız olarak kontrol edilmeli ve kontrol değeri kaydedilmelidir.
34. Her seri için verilen materyaller bir arada tutulmalı ve aynı şekilde, belirgin olarak böylece etiketlenmelidir.

Proses İşlemleri: Ara Ürün ve Bulk Ürünler

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

Ambalaj Malzemeleri

40. Primer ambalaj ve basılı ambalaj malzemelerinin satın alınması, işlem görmesi ve kontrolünde, başlangıç maddelerine gösterilen dikkat gösterilmelidir.
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.
42. Ambalaj malzemesi, kullanım için onaylanmış ve yazılı prosedürlere uygun olarak, yalnızca yetkili kişiler tarafından verilmelidir.
43. Her primer veya basılı ambalaj malzemesi serisine bir özel referans numarası veya tanımlama işareti verilmelidir.
44. Günü geçmiş veya artık kullanılmayan primer veya basılı ambalaj malzemesi imha edilmeli ve imha işlemi kaydedilmelidir.

Ambalajlama İşlemleri

45. 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.

46. 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.
47. İşlem gören ürünün ismi ve seri numarası her bir ambalajlama istasyonunda veya hattında gösterilmelidir.
48. Kullanılacak tüm ürünler ve ambalaj malzemeleri, ambalajlama bölümüne teslim edilirken, miktarına, tanımlanmasına ve ambalajlama talimatlarına uygunluğu kontrol edilmelidir.
49. Dolum öncesinde, dolum yapılacak kaplar temiz olmalıdır. Cam parçaları ve metal partikülleri gibi bulaştırıcıların varlığının önlenmesine ve ortamdan uzaklaştırılmasına dikkat gösterilmelidir.
50. Normalde, dolum ve kapatmanın (sıvamanın) hemen arkasından mümkün olduğunca çabuk etiketleme yapılmalıdır. Eğer böyle bir durum söz konusu değilse, bu takdirde, karışıklıkları ve yanlış etiketlemenin meydana gelmemesini emniyete alan uygun prosedürler uygulanmalıdır.
51. Ambalajlama işlemi sırasında veya ambalajlamadan ayrı olarak yapılan kontrol no ve son kullanma tarihi gibi bilgilerin basım işlemlerinin doğru bir şekilde yapılıp, yapılmadığı kontrol edilmeli ve kaydedilmelidir. Elle yapılan baskılara özellikle dikkat edilmeli ve muntazam aralıklarla tekrar kontrol edilmelidir.
52. 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.
53. Elektronik kod okuyucular, etiket sayıcılar ve benzeri cihazların doğru çalıştığından emin olunması için kontroller yapılmalıdır.
54. Baskı veya kabartma ile ambalaj malzemeleri üzerine basılan bilgiler, bazı, silinme veya solmaya karşı dayanıklı olmalıdır.
55. Ambalajlama sırasında, üründe yapılacak hat-üzere kontroller en az şu hususları içermelidir:
 - 55.1. Ambalajın genel görünüşü.
 - 55.2. Ambalajın bütünlüğü (eksik komponent bulunmadığı).
 - 55.3. Doğru ürünün ve ambalaj malzemelerinin kullanılıp kullanılmadığı
 - 55.4. Ambalaj üzerine yapılan basımın doğru olup olmadığı
 - 55.5. Ambalajlama hattındaki izleyiciler doğru fonksiyon yapıp yapmadıkları
 - 55.6. Ambalajlama hattından alınan örnekler iade edilmemelidir.
56. 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.
57. Mutabakat hesabında herhangi bir bariz ve beklenmeyen uyumsuzluk gözlenirse; bulk ürünün, baskılı ambalaj malzemelerinin miktarları ve üretilen mamul malın adedi araştırılmalı ve serbest bırakmadan önce tatminkar olarak hesabı yapılmalıdır.
58. Bir ambalajlama işlemi sona erdikten sonra, seri numarası basılmış ancak kullanılmamış ambalaj malzemesi imha edilmeli ve imha işlemi kaydedilmelidir. Eğer seri numarası basılmamış ambalaj malzemesi depoya iade ediliyorsa, bu amaçla yazılı bir prosedür izlenmelidir.

Bitmiş Ürünler

59. Bitmiş ürünler, serbest bırakılıncaya kadar imalatçı tarafından belirlenen koşullarda karantinada tutulmalıdır.
60. Bitmiş ürünün satışı için serbest bırakılmasında gereken değerlendirme ve dokümantasyon 6. bölümde açıklanmıştır (Kalite Kontrol).
61. Serbest bırakmadan sonra, bitmiş ürünler, üreticinin belirlediği koşullar altında kullanılabilir stok olarak saklanmalıdır.

Reddedilen, Geri Kazanılan ve İade Materyaller

62. 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.
63. 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.
64. Öngörülen kalitedeki eski seri veya seri kısımlarının aynı ürünün başka bir serisine üretimin belirli bir basamağında katılarak geri kazanılması için daha önceden onay verilmiş olmalıdır. Bu geri kazanım işlemi, söz konusu riskler (raf ömrü üzerine etkisi de dahil olmak üzere) göz önüne alınarak, belirli bir prosedüre göre yapılmalıdır. Geri kazanım işlemi kayıtlara geçirilmelidir.
65. Yeniden işlem görmüş veya içerisinde geri kazanılmış ürün ilave edilmiş olan bir bitmiş ürünün ilave testlerden geçirilmesi gerekliliğini kalite kontrol bölümü değerlendirmelidir.
66. Piyasadan iade alınan ve üreticinin kontrolünden çıkmış ürünler, kalitelerinin tatminkar olduğu kesin olarak bilinmedikçe imha edilmelidir. Bu ürünler ancak kalite kontrol departmanı tarafından yazılı bir prosedüre göre dikkatli bir inceleme ve değerlendirmeden sonra yeniden satışa sunulabilir, yeniden etiketlenebilir veya müteakip seriye katılarak geri kazanılabilir. Bu değerlendirme sırasında, ürünün doğası, gereken özel saklama koşulları, durumu ve geçmişi ve üretime başlandığından beri geçen zaman dikkate alınmalıdır. Ürünün kalitesiyle ilgili bir şüphe doğduğunda, temel kimyasal işlemlerle etken maddelerin geri kazanılması mümkün olsa bile ürün yeniden üretime sokulabilir veya yeniden kullanılabilir olarak nitelendirilmemelidir. Gerçekleştirilen her işlem kaydedilmelidir.

BÖLÜM 6

KALİTE KONTROL

Prensip

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

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

Genel Hususlar

1. Her imalat yerinde bir kalite kontrol bölümü bulunmalıdır. Bu bölüm diğer bölümlerden bağımsız olmalı ve denetimi altında bir veya birçok kontrol laboratuvarları bulunan yeterli niteliklere ve deneyime sahip bir kişinin sorumluluğu altında bulunmalıdır. Tüm kalite kontrol düzenlemelerinin etkin ve güvenilir biçimde gerçekleştirilmesini sağlayacak uygun olanaklar mevcut olmalıdır.
2. Kalite kontrol sorumlusunun ana görevleri ikinci bölümde özetlenmiştir. Kalite kontrol bölümünün bir bütün olarak tüm kalite kontrol prosedürlerini belirlemek, valide etmek ve uygulamak, materyal ve ürünlerin referans numunelerini saklamak, ürün ve materyal kaplarının doğru etiketlenmesini güvenceye almak, ürünlerin stabilitesini takip etmek, ürünlerin kalitesine ilişkin şikayetlerin araştırılmasına katılmak v.b. gibi görevleri de mevcuttur. Tüm bu işlemler yazılı prosedürlere göre yapılmalı ve gerekli durumlarda kaydedilmelidir.
3. Bitmiş ürün değerlendirmeleri; üretim koşulları, inproses test sonuçları, imalat dokümanlarının (ambalajlama dahil) değerlendirilmesi, bitmiş ürün spesifikasyonları ile uyumluluk ve bitmiş ürün ambalajının incelenmesi de dahil olmak üzere tüm ilgili faktörleri kapsamalıdır.
4. Kalite kontrol personelinin, örnek almak ve uygun olduğu hallerde araştırmalar yapmak amacıyla üretim alanlarına girebilmeleri sağlanmalıdır.

İYİ KALİTE KONTROL LABORATUARI UYGULAMALARI

5. Kalite kontrol tesisleri ve ekipmanı, kalite kontrol alanları için 3.bölümde verilen genel ve özel gerekliliklere uygun olmalıdır.
6. Laboratuvar tesisleri, personeli ve ekipmanı, üretim işlemlerinin doğası ve boyutu tarafından zorunlu kılınan görevlere uygun olmalıdır. 7. bölümde detayları açıklanan dış laboratuvarların kullanımı, yani fason analiz, özel durumlar için kabul edilebilir, ancak bu durum kalite kontrol kayıtlarında belirtilmelidir.

Dokümantasyon

7. Laboratuvar dokümantasyonu 4. bölümde verilen prensiplere uygun olmalıdır. Dokümantasyon önemli bir bölümü kalite kontrolle ilgili olup, aşağıdaki detaylar kalite kontrol bölümünde mevcut olmalıdır:
 - 7.1. Spesifikasyonlar
 - 7.2. Örnekleme yöntemleri
 - 7.3. Test yöntemleri ve kayıtları (analitik çalışma formları ve/veya laboratuvar not defterleri de dahil)
 - 7.4. Analitik raporlar ve/veya sertifikalar
 - 7.5. Gerektiği yerlerde, çevre izlemeye ait veriler
 - 7.6. Uygulanabilen hallerde, test metotlarının validasyon kayıtları
 - 7.7. Cihazların kalibrasyonu ve ekipmanların bakımına ilişkin prosedürler ve kayıtlar
8. Bir serinin kayıtlarına ilişkin her türlü kalite kontrol dokümanı, Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde de belirtildiği gibi en az beş yıl ve serinin son kullanım tarihinden sonra en az bir yıl süre ile

muhafaza edilir.

9. Bazı veri türleri için (analitik test sonuçları, verimler, çevre kontrolleri) kayıtların eğilim (trend) değerlendirmesi yapılabilecek şekilde saklanması önerilir.
10. Seri kayıtlarının bir kısmını oluşturan bilgiye ek olarak, laboratuvar not defteri ve/veya kayıtları gibi orijinal veriler de saklanmalı ve istenildiğinde ulaşılabilir.

Örnekleme

11. Örnek alma işlemi aşağıdaki hususları açıklayan, onaylanmış yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır:
 - 11.1. Örnekleme metodu.
 - 11.2. Kullanılacak ekipman.
 - 11.2. Alınacak örnek miktarı.
 - 11.3. Örneğin öngörülen alt parçalara bölünmesine ilişkin talimatlar.
 - 11.4. Kullanılacak örnek kabının tipi ve durumu
 - 11.5. Örnek alınan kapların tanımlanması.
 - 11.6. Özellikle steril veya sağlığa zararlı maddelerden örnek alınmasında, izlenmesi gereken özel hususlar.
 - 11.7. Saklama koşulları.
 - 11.8. Örnekleme ekipmanının temizlenmesine ve saklanmasına ilişkin talimatlar.
12. Alınan örnekler, alındıkları materyal veya ürün serisini temsil edebilmelidir. Ayrıca bir prosesin en kritik kısımlarını izlemek amacıyla (örneğin prosesin başında veya sonunda) başka örnekler de alınabilir.
13. Örnek kaplarının üzerinde; kabın içeriği, seri numarası, örneğin alındığı tarih ve örneklerin hangi kaplardan alındığını gösteren bir etiket bulunmalıdır.
14. Raf numuneler hakkında ilave bilgiler ve kılavuza 19. ek'te ulaşılabilir.

Test Etme

15. Analitik metotlar valide edilmelidir. Ruhsat dosyasında verilen tüm test işlemleri onaylanmış metotlara uygun olarak yapılmalıdır.
16. Alınan sonuçlar kaydedilmeli ve birbirleri arasında uyumlu olup olmadıkları kontrol edilmelidir. Her türlü hesaplama azami dikkatle incelenmelidir.
17. Yapılan testler kaydedilmelidir ve kayıtlar en az aşağıdaki hususları içermelidir:
 - 17.1. Ürün veya materyalin ismi ve uygulanabilirse, dozaj formu,
 - 17.2. Seri numarası ve uygulanabilir hallerde, üreticisi ve/veya tedarikçi ismi,
 - 17.3. İlgili spesifikasyon ve test prosedürlerine ait referanslar,
 - 17.4. Gözlemler ve hesaplamalar da dahil olmak üzere, test sonuçları ve herhangi bir analiz sertifikasına ait referans,
 - 17.5. Test tarihi,
 - 17.6. Testi yapan kişilerin parafları,
 - 17.7. Uygun olduğu takdirde, testleri ve sonuçlarını değerlendiren kişilerin parafları,
 - 17.8. Serbest bırakıldığına ve reddedildiğine (veya başka bir karara) ilişkin açık ifade ve sorumlu tayin edilen kişinin tarihli imzası.
18. Üretim personelinin üretim alanlarında gerçekleştirdikleri de dahil olmak üzere, tüm inproses kontroller, kalite kontrol tarafından onaylanmış metotlarla yapılmalı ve sonuçlar kaydedilmelidir.
19. Laboratuvar reaktifleri, volumetrik cam malzeme, çözeltiler, referans standartları ve kültür ortamlarına özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu materyaller yazılı prosedürlere göze hazırlanmalıdır.
20. Uzun süre kullanılmak üzere hazırlanan laboratuvar reaktifleri, hazırlanma tarihi ve hazırlayan kişinin imzası ile etiketlenmelidir. Stabil olmayan reaktiflerin ve kültür ortamlarının son kullanma tarihi ve özel saklama koşulları etiket üzerinde belirtilmelidir. Bunlara ek olarak, volumetrik çözeltiler için, son standardizasyon tarihi ve geçerli son faktör de belirtilmelidir.
21. Gerekli hallerde, testlerde kullanılan maddelerin (reaktifler ve referans standartlar gibi) alındığı tarihler de kap üzerinde belirtilmelidir. Kullanma ve saklama talimatlarına uyulmalıdır. Belirli durumlarda, kullanım

öncesi veya teslim alma sırasında tanımlama testi ve/veya reaktif maddeler üzerinde diğer testlerin yapılması gerekli olabilir.

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

Devam Eden Stabilitate Programı

23. Pazarlandıktan sonra tıbbi ürünün stabilitesi, pazar ambalajındaki formülasyon ile ilişkili olarak herhangi bir stabilite sorununun (ör. safsızlık seviyeleri ve çözünme profilinde değişiklikler) saptanmasını sağlayacak olan devam eden uygun bir program uyarınca izlenmelidir.
24. Devam eden stabilite programının amacı, ürünü raf ömrü boyunca izlemek ve ürünün etikette yer alan saklama koşullarında spesifikasyonlar dahilinde kaldığını ve kalması beklendiğini tayin etmektir.
25. Bu asıl olarak pazar ambalajındaki tıbbi ürüne uygulanabilir ancak bulk ürünün programa dahil edilmesi de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, bulk ürün ambalajlanmadan ve/veya üretim yerinden ambalaj sahasına nakliye edilmeden önce uzun bir süre saklanırsa, ambalajlı ürünün stabilitesi üzerindeki etki değerlendirilmeli ve ortam koşullarında çalışılmalıdır. Ayrıca, uzun süreler saklanan ve kullanılan ara mamüller de göz önüne alınmalıdır. Yeniden tertip edilen ürünler üzerinden gerçekleştirilen stabilite çalışmaları ürün geliştirilmesi sırasında gerçekleştirilir ve devam eden stabilite temelinde izlenmesi gerekli değildir. Bununla birlikte, ilgili olduğu durumlarda, yeniden tertip edilen ürünün stabilitesi de izlenebilir.
26. Devam eden stabilite programı, bölüm 4 kapsamındaki genel kuralları ve rapor olarak hazırlanan sonuçları takiben yazılı bir protokolda tarif edilmelidir. Devam eden stabilite programı için kullanılan ekipman (diğer ekipmanların arasında stabilite odaları) bölüm 3 ve ek 15 kapsamındaki genel kurallar uyarınca kalifiye edilmeli ve muhafaza edilmelidir.
27. Devam eden bir stabilite programı için protokol, raf ömrü sonuna kadar uzatılmalı ve aşağıdaki parametreleri kapsamalıdır ancak bunlarla sınırlanmamalıdır:
- 27.1. Uygulanabilirse, etkinlik başına seri sayısı ve farklı seri boyutları
 - 27.2. İlgili fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik ve biyolojik test metotları
 - 27.3. Kabul kriterleri
 - 27.4. Test metotlarına referans
 - 27.5. Kap kapak sisteminin/sistemlerinin tarifi
 - 27.6. Test aralıkları (zaman noktaları)
 - 27.7. Saklama koşullarının tarifi (Ürün etiketi ile tutarlı olarak uzun süreli test için standardize ICH koşulları kullanılmalıdır)
 - 27.8. Tıbbi ürüne özgü olan diğer uygulanabilir parametreler.
28. Devam eden stabilite programı için protokol, protokolda gerekçelendirildiği ve belgelendiği takdirde, ruhsat dosyasında başvuru şekliyle başlangıç uzun süreli stabilite çalışmasınınkinden farklı olabilir (örneğin, test sıklığı; veya ICH tavsiyelerine göre güncellendiğinde).
24. Seri sayısı ve test sıklığı, eğilim (trend) analizi sağlaması açısından yeterli miktarda veri sağlamalıdır. Aksi gerekçelendirilmedikçe, ilgili olduğu takdirde, etkinlik başına ve primer ambalaj türü başına üretilen ürünün her yıl en az bir serisi, stabilite programına dahil edilmelidir (söz konusu yıl boyunca üretim yapıldığı sürece). Devam eden stabilite izlemesinin hayvanlar üzerinde test gerektirdiği ve uygun, alternatif, valide edilmiş tekniklerin mevcut olmadığı durumlardaki ürünler için, test sıklığı risk-fayda yaklaşımını temel alabilir. Bloklama ve matrisleme tasarım ilkesi, protokolda bilimsel olarak gerekçelendirilirse uygulanabilir.
30. Bazı durumlarda, devam eden stabilite programına ilave seriler eklenmelidir. Örneğin, proseste veya ambalajda meydana gelen herhangi önemli bir değişiklik veya önemli bir sapmanın ardından, devam eden stabilite çalışması gerçekleştirilmelidir. Herhangi bir tekrar çalışma, tekrar işleme veya geri kazanım operasyonu da dahil edilmesi açısından göz önünde bulundurulmalıdır.
31. Devam eden stabilite çalışmalarının sonuçları ana personele ve özellikle mesul müdüre bildirilmelidir. Devam eden stabilite çalışmaları bulk veya bitmiş ürünün üretim yeri dışındaki bir sahada gerçekleştiriliyorsa, ilgili taraflar arasında yazılı bir anlaşma olmalıdır. Devam eden stabilite çalışmalarının sonuçları Bakanlıkça incelenmesi açısından üretim yerinde mevcut olarak bulunmalıdır.
32. Spesifikasyon dışı veya önemli atipik eğilimler (trendler) araştırılmalıdır. Herhangi bir teyit edilmiş spesifikasyon dışı sonuç veya önemli bir negatif eğilim (trend) Bakanlığa raporlanmalıdır. Pazardaki seriler üzerine olası etki, İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu'nun 8. bölümü ve de Bakanlık ile yapılan konsültasyon

uyarınca değerlendirilmelidir.

33. Programa ilişkin herhangi bir ara sonuç dahil elde edilen bütün verilerin zeti yazılmalı ve muhafaza edilmelidir. Bu zet periyodik olarak gözden geçirilmelidir.

BÖLÜM 7

KONTRATLI (FASON) İMALAT VE ANALİZ

Prensip

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

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

Genel Hususlar

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

Kontratı Veren

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

Kontratı Kabul Eden

6. Kontratı kabul eden tarafın, kontratı verenin siparişlerini yeterli bir şekilde karşılayabilecek uygun tesisleri ve ekipmanı, bilgisi ve deneyimi ve ehliyetli personeli mevcut olmalıdır. Kontratlı imalat ancak yetkili otoriteye verilmiş üretim yeri izin belgesi olan imalatçılar tarafından üstlenilebilir.
7. Kontratı kabul eden taraf, kendisine verilen tüm ürün veya materyallerin istenen amaca uygun olduğundan emin olunmasını sağlamalıdır.
8. Kontratı veren tarafın önceden değerlendirme yaparak söz konusu düzenlemeleri onaylaması gerçekleşmeden kontratı kabul eden taraf, kontrat dahilinde kendisine yüklenen hiç bir işi üçüncü şahıslara devredemez.
9. Kontratı kabul eden taraf ile herhangi üçüncü şahıslar arasındaki düzenlemelerde, imalat ve analitik bilgilerin, kontratı veren taraf ile kontratı kabul eden taraf arasındaki orijinal anlaşma ile aynı şekilde olması sağlanmalıdır.
10. Kontratı kabul eden taraf, kontratı veren taraf için ürettiği ve/veya analiz ettiği ürünün kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek her türlü etkinlikten kaçınılmalıdır.

Kontrat

Kontratı veren taraf ile kontratı kabul eden taraf arasında, ürün imalatı ve kontrolü ile ilgili olarak tarafların ayrı ayrı sorumluluklarını açıklayan bir kontrat hazırlanmalıdır. Kontratın teknik yönleri farmasötik teknoloji, analiz ve İyi İmalat Uygulamaları konularında yeterince bilgili, ehliyetli kişilerce oluşturulmalıdır. İmalat ve analiz ile ilgili tüm düzenlemeler ruhsatname bilgileri ile uyumlu olmak ve her iki taraf arasında kabul edilmiş olmak zorundadır.

Kontrat, satış için seriyi serbest bırakan kalifiye kişinin, üretilen her serinin ruhsatnamenin gerekliliklerine uygun olarak imal edildiğinden ve kontrol edildiğinden emin olunmasını nasıl sağlayacağı konusunu açıklığa kavuşturmalıdır.

Kontrat, başlangıç maddeleri ve malzemelerinin satın alınmasından, bunların test edilmesinden, serbest bırakılmasından üretimin yapılmasından, kalite kontrollerinin (inproses kontroller dahil) yapılmasından, örnek alınmasından ve analiz yapılmasından kimlerin sorumlu olduğunu açıkça belirtmelidir. Kontratlı analizin söz konusu olduğu durumlarda kontrat; kontratı kabul eden tarafın örnekleri üretim tesisleri içerisinde alıp almayacağı konusuna açıklık getirmelidir.

Kontratı veren taraf imalat, analiz ve dağıtım ile ilişkin kanıtlar ile referans örnekleri muhafaza etmeli veya istendiğinde bunlara ulaşabilmelidir. Bir şikayet olduğu durumda veya bir hatadan şüphelenildiği zamanlarda, ürünün kalitesini değerlendirmede yardımcı olabilecek her türlü kanıt ulaşılabilir ve bu kayıtlar, kontratı veren tarafın geri çekme prosedürlerinde belirtilmiş olmalıdır.

Kontrat, kontratı veren tarafın kontratı kabul eden tarafa ait tesisleri ziyaret edebilmesine izin vermelidir. Kontratlı analizin söz konusu olduğu durumlarda, kontratı kabul eden taraf yetkili otoriteler tarafından teftiş edileceğini bilmelidir.

BÖLÜM 8

ŞİKAYETLER VE GERİ ÇEKME

Prensip

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

Şikayetler

1. Şikayetlerin işlem görmesi ve alınacak önlemlere karar verilmesi için bir kişi, kendisine yardımcı olacak yeterli personelle birlikte sorumlu olarak atanmalıdır. Eğer bu kişi mesul müdür değilse, mesul müdür her şikayet, inceleme ve geri çekme olayından haberdar edilmelidir.
2. Olası bir ürün hatasına ilişkin şikayetlerin söz konusu olduğu durumlarda, geri çekme kararı da dahil olmak üzere izlenmesi gereken işlemleri belirten yazılı prosedürler mevcut olmalıdır.
3. Bir ürünün hatasına ilişkin her türlü şikayet, tüm orijinal detayları ile beraber kaydedilmeli ve baştan sona araştırulmalıdır. Bu tip problemlere ilişkin incelemelerde kalite kontrolden sorumlu olan kişi de normal olarak katılmalıdır.
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.
5. Bir şikayet sonucu alınan tüm kararlar ve tüm önlemler kaydedilmeli ve ilgili seri kayıtları ile referanslandırılmalıdır.
6. Şikayet kayıtları, özel veya tekrarlanan sorunlara ait dikkat ve pazarlanmış ürünlerin geri çekilmesini gerektiren her türlü belirtiler için düzenli olarak gözden geçirilmelidir.
7. Bir şikayetin sahtecilikten kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için özel ilgi gösterilmelidir.
8. Eğer bir imalatçı, muhtemelen bir hatalı imalat, ürün bozulması, sahteciliğin saptanması veya Bakanlık haberdar edilmelidir.

Geri Çekme

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.

9. Geri çekme işlemlerini organize edebilmek için düzenli olarak kontrol edilen ve güncelleştirilen yazılı prosedürler bulunmalıdır.
10. Geri çekme işlemleri her zaman ve hemen başlatılabilecek yeterlilikte olmalıdır.
11. 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.
12. Ürünlerin dağıtım kayıtları, ilaç geri çekme işlemlerinden sorumlu kişilerce ulaşılabilir olmalıdır ve bu kayıtlar, ihraç edilen ürünler ve doktor numuneleri de dahil olmak üzere, depolar ve doğrudan satış yapılan müşteriler hakkında yeterli bilgileri (adresleri, çalışma saatleri içinde ve dışında bulundukları telefon numaraları ve/veya faks numaraları, seri numaraları ve sevk edilen ilaç miktarları) içermelidir.
13. Geri çekilen ürünler tanımlanmalı ve bunlara yapılacak işlem hakkında bir karara varılana kadar ayrı ve güvenli alanda saklanmalıdır.

14. Geri çekme işleminin gelişmesi kaydedilmeli ve dağıtımı yapılan miktar ile geri çekilen miktar arasındaki farkı kapsayan mutabakat hesabını da gösterir şekilde bir sonuç raporu hazırlanmalıdır.
15. Geri çekme işlemleri için yapılan düzenlemelerin etkinliği düzenli olarak değerlendirilmelidir.
16. Geri çekme işlemleri ile ilgili 15 Ağustos 1986 tarih ve 19196 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan "Farmasötik ve Tıbbi Müstahzar, Madde, Malzeme ve Terkipler ile Bitkisel Preparatların Geri Çekilmesi ve Toplatılması Hakkında Yönetmelik" gerekleri aynen uygulanır.

BÖLÜM 9

KENDİ KENDİNİ DENETLEME

Prensip

1. İyi İmalat Uygulamaları prensiplerine uyumu izlemek ve gerekli düzeltmeleri önermek amacıyla "Kendi Kendine Denetleme" yapılmalıdır.
2. Bir ön program hazırlanmasından sonra personel konuları, tesisler, ekipman, dokümantasyon, üretim, kalite kontrol, farmasötik ürünlerin piyasaya dağıtımı, şikayetler ve geri çekmeler ile ilgili düzenlemeler ile kendi kendine denetleme çalışmaları, Kalite Güvencesi prensiplerine uygunluğun kanıtlanabilmesi açısından, aralıklarla incelenmelidir.
3. Kendi kendini denetleme, firma içerisinde bu amaçla görevlendirilen ehliyetli kişilerce bağımsız ve ayrıntılı bir şekilde yürütülmelidir. Bunun yanı sıra, firma dışından uzmanların bağımsız denetim yapmaları da faydalı olabilir.
4. Tüm kendi kendini denetlemeler kayda geçirilmelidir. Raporlar denetleme sırasında edinilen tüm gözlemleri ve eğer mümkünse düzeltici tedbirlere ilişkin önerileri de kapsamalıdır. Ayrıca daha sonra gerçekleşen uygulamalara ilişkin açıklamalar da kaydedilmelidir.

EK-1 STERİL TIBBİ ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ

Prensip

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

Not:

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

Genel Hususlar

1. Steril ürünlerin üretimi, personel ve/veya ekipman ve materyallerin hava kilitleri içinden geçerek girebildiği temiz alanlarda yürütülmelidir. Temiz alanlar, uygun temizlik standardında muhafaza edilmeli ve uygun etkinlikle filtrelerden geçirilmiş hava ile beslenmelidir.
2. Bileşenlerin hazırlanmasına ilişkin çeşitli işlemler, ürün hazırlanması ve dolumu, temiz alan içerisinde yer alan birbirinden ayrılmış alanlarda yürütülmelidir. Üretim işlemleri iki kategoriye ayrılır: ilki ürünün son olarak sterilize edildiği işlemler, ikincisi bazı ya da tüm aşamalarda aseptik olarak gerçekleştirilen işlemlerdir.
3. Steril ürünlerin üretimi için kullanılan temiz alanlar, gerekli çevre özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Her üretim işlemi, kullanılan ürün veya materyallerin partikül kontaminasyonu veya mikrobiyal kontaminasyon riskini en aza indirmek için, işlemsel durumda uygun bir çevre temizlik düzeyi gerektirir.

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

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

Steril tıbbi ürün üretimi için 4 sınıf oluşturulabilir.

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

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

Sınıf B: Aseptik hazırlama ve dolum için, Sınıf A bölgesine yönelik arka plan ortamıdır.

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

Temiz oda ve temiz hava cihazına yönelik sınıflandırma

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

	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

- 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.
- Uzun borulu uzaktan numune alma sistemlerinde ≥ 5.0 µm boyutundaki partiküllerin çökeltme oranı daha yüksek olduğundan sınıflandırma için kısa borulu taşınabilir partikül sayaçları kullanılmalıdır. Tek yönlü hava akış sistemlerinde izokinetik numune başlıkları kullanılmalıdır.
- En kötü durum senaryosu gerektiğinden "çalışır durumda" sınıflandırması normal işlemler, temsili işlemler ya da ortam dolumu sırasında gösterilebilir. Tayin edilen temizlik sınıflandırmalarına uygunluğun devam ettiğini göstermek için kullanılan testler EN ISO 14644-2'de yer almaktadır.

Temiz oda ve temiz hava cihazlarının izlenmesi

- Normal operasyon aşamasında temiz odalar ve temiz hava cihazları rutin olarak izlenmelidir ve izleme noktaları formal risk analizi çalışmasına ve odaların ve/veya temiz hava cihazlarının sınıflandırılması sırasında elde edilen sonuçlar ışığında belirlenmelidir.
- Sınıf A bölgeleri için partikül sayacına hasar verecek ya da bir tehlike oluşturacak (örn. canlı organizmalar ve radyolojik tehlikeler) proseste kontaminantlarla doğrulanmış durumlar hariç, ekipman montajı dahil olmak üzere kritik proses süresinin tamamında partikül izleme gerçekleştirilmelidir. Bu gibi durumlarda, izleme rutin ekipman ayarlama işlemleri sırasında, riske maruziyet öncesinde gerçekleştirilmelidir. İşlem 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.
- Numune alma sıklığı azaltılabilir de Sınıf B bölgeleri için benzer bir sistem kullanılması önerilmektedir. Partikül izleme sisteminin önemi, bitişik Sınıf A ve B bölgeleri arasındaki ayrımın etkinliğiyle belirlenir. Sınıf B bölgesi, kontaminasyon düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin ve sistemdeki herhangi bir bozukluğun hemen fark edilmesini sağlayacak sıklıkta ve uygun numune boyutu ile izlenmelidir; uyarı sınırlarının aşılması halinde alarmlar harekete geçirilmelidir.
- Hava kaynaklı partikül izleme sistemleri, bağımsız partikül sayaçlarından; tek bir partikül sayacına düzeneklerle bağlanmış sıralı erişimli numune alma noktaları ağından ya da bu ikisinin kombinasyonundan meydana gelebilir. Seçilen sistem planlanan partikül boyutuna uygun olmalıdır. Uzaktan numune alma sistemlerinin kullanıldığı durumlarda, borudaki partikül kayıpları bağlamında borunun uzunluğu ve borudaki kıvrımların çapları göz önünde bulundurulmalıdır. İzleme sistemi seçilirken üretim işleminde kullanılan materyallerden kaynaklanan her türlü risk dikkate alınmalıdır (örn. canlı organizmalar ya da radyofarmasötikler).
- Otomatik sistemler kullanılarak izleme amacı ile alınan numune boyutları, kullanılan sistemin numune alma hızının bir fonksiyonu olacaktır. Bu, temiz oda ve temiz hava cihazlarının formal sınıflandırmasında kullanılan hacim ile aynı olacak numune hacmi için gerekli değildir.
- 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. paragraf 28 – 35):

Sınıf	Son kabında sterilize edilen ürünlere yönelik işlem örnekleri. (bkz. paragraf 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. paragraf 31-35)
A	Aseptik preparat ve dolum.
C	Filtre edilecek çözeltilerin hazırlanması.
D	Yıkandıktan sonra bileşenlerin kullanılması.

18. Aseptik işlemlerin gerçekleştirildiği durumlarda, açık hava petripleri, volumetrik hava ve yüzey numunesi alma (örneğin, swab ve petri) gibi yöntemlerin kullanılmasıyla izleme sıklıkla gerçekleştirilmelidir. İşlemden sonra 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)	Swabla hazırlanmış petri (çap 55 mm) cfu/plaka	Eldiven baskısı 5 parmak cfu/eldiven
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notlar:

Bunlar, ortalama değerlerdir.

Her bir açık hava petrisi en fazla 4 saat maruz bırakılabilir.

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

İzolatör Teknolojisi

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

gösterebilir.

22. Materyallerin üniteye ve ünitenin dışına transferi, en büyük potansiyel kontaminasyon kaynaklarından biridir. Genel olarak, izolatorün 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, izolatorün tasarımına ve uygulamasına bağlıdır. Sınıflandırmanın kontrol edilmesi ve aseptik proses için en az D sınıfı olması gereklidir.
24. İzolatorler yalnızca uygun validasyondan sonra kullanılmalıdır. Validasyonda izolator teknolojisinin tüm kritik faktörleri, örneğin izolatörden içeri giren ve dışarı çıkan (arka plan) havanın kalitesi, izolatorün sanitizasyonu, transfer prosesi ve izolator bütünlüğü göz önünde bulundurulmalıdır.
25. İzleme, rutin olarak gerçekleştirilmeli ve izolator ve eldiven/kılıf sisteminin sıklıkla gerçekleştirilen sızdırma testini içermelidir.

Üfleme/Dolum/Kapatma Teknolojisi

26. Üfleme/dolum/kapatma üniteleri, sürekli bir işlemde, kapların tek bir otomatik makine ile bir termoplastik granülden oluşturulduğu, doldurulduğu ve daha sonra kapatıldığı, amaca bağlı üretilen makinelerdir. Etkin bir A sınıfı hava duşu ile ayarlanan aseptik üretim için kullanılan üfleme/dolum/kapatma ekipmanı, A/B sınıfı kıyafetlerin kullanılması koşuluyla, en az C sınıfı ortama kurulabilir. Ortam, dinlenmede canlı ve cansız sınırlara ve çalışırken yalnızca canlı organizma sınırına uymalıdır. Son kabında sterilize edilen ürünlerin üretiminde kullanılan üfleme/dolum/kapatma ekipmanı, en az D sınıfı ortama kurulmalıdır.
27. Bu özel teknoloji nedeniyle, en azından aşağıdakilere özellikle dikkat edilmelidir:
 - 27.1. ekipman tasarımı ve kalifikasyon,
 - 27.2. yerinde temizlik ve yerinde sterilizasyonun validasyonu ve tekrarlanabilirliği,
 - 27.3. ekipmanın yer aldığı çevresel temiz oda ortamı,
 - 27.4. operatör eğitimi ve giyimi
 - 27.5. dolumun başlamasından önce herhangi bir aseptik montajı da içermek üzere, ekipmanın kritik bölgesinde gerçekleştirilen müdahaleler.

Son Kabında Sterilize Edilen Ürünler

28. Filtrasyon ve sterilizasyon için uygun bileşen ve birçok ürünün hazırlanması, düşük mikrobiyal ve partikül kontaminasyonu riski elde etmek amacıyla, en az D sınıfındaki ortamlarda yapılmalıdır. Ürün yüksek ya da olağandışı mikrobiyal kontaminasyon riskine maruz kaldığında (örneğin, ürün aktif olarak mikrobiyal büyümeyi desteklediğinde ya da sterilizasyon öncesinde uzun süre tutulması gerektiğinde ya da özellikle kapalı küvetlerde işlenmediğinde), hazırlık işlemi C sınıfındaki ortamda gerçekleştirilmelidir.
29. Son kabında sterilize edilen ürünlerin dolum işlemleri, en az C sınıfındaki ortamda gerçekleştirilmelidir.
30. Ürün olağandışı çevresel kontaminasyon riskine maruz kaldığında (örneğin dolum işlemi yavaş olduğunda ya da kaplar geniş ağızlı veya kapatma öncesinde birkaç saniye süreyle hava ile temas ettiğinde), dolum işlemi en az C sınıfı arka plana sahip bir A sınıfı bölgede gerçekleştirilmelidir. Merhemler, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar, son kaplarında sterilize edilmeden önce, C sınıfındaki ortamlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

Aseptik Preparatlar

31. Yıkama işleminden sonra bileşenler en azından D sınıfı bir ortamda kullanılmalıdır. Steril başlangıç maddeleri ve bileşenler, eğer proses sırasında daha sonra mikroorganizma tutucu filtre ile bir filtrasyon veya sterilizasyona tabi tutulmayacaklarsa, B sınıfı bir arka plana içerisine yerleştirilmiş olan A sınıfı bir bölge içerisinde işlem görmelidirler.
32. Çözeltiler, proses sırasında filtreden geçirilerek sterilize edilecek ise, C sınıfı bir ortamda hazırlanmalıdır. Eğer steril filtrasyon söz konusu değilse, çözeltilerin hazırlanması, arka planı B sınıfı olan A sınıfı bir ortam içerisinde yapılmalıdır.
33. Aseptik olarak hazırlanan ürünlerin dolumu ve kullanımı, arka planı B sınıfı olan, A sınıfı bir ortamda yapılmalıdır.

34. Tıpalama işleminin tamamlanmasından önce, kısmen kapalı kapların aktarılması, soğuk kurutmada olduğu gibi, ya arka planı B sınıfı olan A sınıfı bir ortamda ya da B sınıfı bir ortamda kapalı aktarma bölmelerinde yapılmalıdır.
35. Steril merhemler, kremler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar çevre ile temas ediyor ve ardından filtreden geçirilmiyorsa, arka planı B sınıfı olan, A sınıfındaki ortamlarda hazırlanmalı ve doldurulmalıdır.

Personel

36. Temiz alanlarda, gereken en az sayıda personel bulunmalıdır; bu husus özellikle aseptik işlemler sırasında önemlidir. İncelemeler ve kontroller, mümkün olduğunca temiz alanlar dışında yürütülmelidir.
37. Temizlik ve bakımdan sorumlu personel de dahil olmak üzere, bu tür sahalarda çalıştırılan tüm personel, hijyen ve mikrobiyolojinin temel hususları da dahil olmak üzere, steril ürünlerin doğru şekilde üretimine ilişkin disiplinler hakkında düzenli eğitim almalıdır. İnşaat ve bakım gibi işler için, bu alanlara girmeleri gereken ve bu tip bir eğitim almamış olan firma dışı elemanlara nezaret edilmesine özellikle dikkat edilmelidir.
38. Yürütülmekte olan üretim işleminde kullanılanların dışında, hayvansal doku materyallerinin ve mikroorganizma kültürlerinin işlenmesinde çalışan elemanlar, kesin ve açıkça tanımlanmadıkça steril ürün alanlarına girmemelidirler.
39. Personel hijyeni ve temizliğinde yüksek standartlar temel şarttır. Steril preparatların üretiminde rol alan personele, kontaminant sayısında ve türünde anormal yayılmalara yol açabilecek her türlü durumu rapor etmeleri gerektiği hususunda talimat verilmelidir. Bu gibi durumlar için periyodik sağlık kontrolleri istenir. Beklenmeyen ölçüde mikrobiyolojik tehlike doğurabilecek personel hakkında alınacak önlemlere bu iş için atanmış yetkili bir kişi karar vermelidir.
40. Temiz alanlar dahilinde kol saati ve mücevher takılmamalı ve makyaj yapılmamalıdır.
41. Kıyafet değişimi ve yıkanma, temiz alan kıyafetlerine ilişkin kontaminasyonu veya temiz alanlara kontaminant taşınmasını en aza indirmek için tasarlanmış yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır.
42. Kıyafetler ve kalitesi, prosese ve çalışma alanı sınıfına uygun olmalıdır. Kıyafetler, ürünü ontaminasyondan koruyacak şekilde giyilmelidir.
43. Her bir sınıf için öngörülen kıyafet tanımları aşağıda verilmektedir:
 - 43.1. D Sınıfı: Saçlar ve gerektiğinde sakal örtülmelidir. Genel bir koruyucu kıyafet ve uygun bir ayakkabı veya galoş giyilmelidir. Temiz alanın dışından gelebilecek herhangi bir kontaminasyonun engellenmesine yönelik uygun tedbirler alınmalıdır.
 - 43.2. C Sınıfı: Saçlar ve gerektiğinde sakal ve bıyık örtülmelidir. Yakası yüksek, bileklerden sıkılmış, tek parça veya iki parçalı tulum ve uygun ayakkabı veya galoş giyilmelidir. Kıyafetler hiçbir şekilde ortama lif veya partikül yaymamalıdır.
 - 43.3. A/B Sınıfı: Saçları ve uygun olduğunda bıyık ve sakalları tamamen örten bir başlık olmalıdır. Bu başlık elbisenin yaka kısmının içerisine sıkıştırılmalıdır. Damlacıkların saçılmasını önlemek amacıyla bir yüz maskesi takılmalıdır. Sterilize edilmiş pudralanmamış kauçuk veya plastik eldiven ve ayrıca sterilize edilmiş veya dezenfekte edilmiş ayakkabılar giyilmelidir. Pantolon paçaları ayakkabının içine, üstteki giysinin bilek kısımları ise eldiven içerisine sıkıştırılmış olmalıdır. Koruyucu kıyafet lif veya partikül bırakmamalı ve vücudun yaydığı partikülleri tutmalıdır.
44. Dışarıda giyilen kıyafetler, B ve C sınıfı odalara çıkan soyunma odalarına getirilmemelidir. A/B kalitesindeki alanlarda her çalışmada her bir çalışana temiz steril (sterilize edilmiş veya yeterince sanitize edilmiş) koruyucu kıyafetler verilmelidir. İşlemler sırasında eldivenler düzenli olarak dezenfekte edilmelidir. Maske ve eldivenler en azından her çalışma süresinde değiştirilmelidir.
45. Temiz alan kıyafetleri, daha sonra ortama yayılabilecek ilave kontaminantları üzerinde toplamayacak şekilde temizlenmeli ve kullanılmalıdır. Bu işlemler yazılı prosedürlere göre yapılmalıdır. Bu tür kıyafetler için ayrı bir yıkama tesisi kullanılması tercih edilir. Uygun olmayan temizlik veya sterilizasyon işlemleri ile kıyafetlerin liflerinin zarar görmesine neden olacaktır, bu durum kıyafetlerin partikül yayma riskini artırabilir.

Tesisler

46. Temiz alanlarda, maruz bırakılan tüm yüzeyler, partikül veya mikroorganizmaların birikmesini veya çevreye saçılmasını en aza indirmek ve temizleme ajanları ve dezenfektanların kullanıldığı yerlerde tekrarlanan uygulamalarına imkan vermek için, düzgün, geçirgen ve çatlamamış olmalıdır.
47. Toz birikimini azaltmak ve temizliği kolaylaştırmak için temizlenemeyecek özellikte girintiler bulunmamalıdır. Ekipman, kaplar, raflar ve raf gibi düz çıkıntılar en az düzeyde olmalıdır. Kapılar temizlenemez girintilerin varlığını önleyecek şekilde tasarlanmalıdır; bu nedenle sürme kapılar tercih edilmez.
48. Asma tavanlar, üstlerinde kalan boşluktan kaynaklanabilecek kontaminasyonu önleyecek şekilde kapatılmalıdır.
49. Borular ve hava kanalları ve diğer yardımcı tesisler temizlenmesi güç girintiler, kapanmamış bölümler ve yüzeyler oluşturmayacak şekilde kurulmuş olmalıdır.
50. Aseptik üretim için kullanılan A/B sınıfı alanlarda lavabo ve drenajlar yasaklanmalıdır. Diğer alanlarda, makine veya lavabo ve drenaj sistemi arasında hava kesiciler yerleştirilmelidir. Daha düşük sınıfta temiz odaların tabanlarındaki drenajlar, geri akışı önlemek için kapanlarla veya su kesicilerle donatılmış olmalıdır.
51. Elbise değişme odaları, değişiminin değişik aşamalarını ayırmak için hava kilidi olarak tasarlanmalı ve böylelikle koruyucu giysilerin, mikrobiyal ve partikül kontaminasyonunu en aza indirmek için kullanılmalıdır. Bunlar filtre edilerek püskürtülen hava ile etkin şekilde yıkanmalıdır (temizlenmelidir). Dinlenme durumunda, elbise değişme odasının son aşaması, çıkılan alan ile aynı sınıfta olmalıdır. Bazı hallerde temiz alanlara giriş ve çıkış için ayrı değişme odaları kullanmak istenebilir. El yıkama tesisleri sadece değişme odalarının ilk aşamasında sağlanmalıdır.
52. Hava kilidinin kapıları aynı anda açılmamalıdır. Aynı anda birden fazla kapının açılmasını önlemek amacıyla karşılıklı bir kilitleme sistemi veya bir görüntülü ve/veya sesli uyarı sistemi çalıştırılmalıdır.
53. Filtre edilmiş hava kaynağı pozitif bir basıncı ve etrafını çevreleyen daha düşük sınıftaki alanlarla ilgili hava akımını bütün işlem şartları altında devam ettirilmeli ve alan etkin bir şekilde yıkanmalıdır. Farklı sınıflarda bitişik odalar, 10-15 paskal diferansiyelinde (kılavuz değerleri) basınca sahip olmalıdır. En büyük risk taşıyan bölgenin korunmasına ayrıca özen gösterilmelidir. Bu bölüm, ürünün veya ürünle temas halinde olan temizlenmiş materyalin, hemen çevreye açık olduğu yerdir. Özellikle patojenik, yüksek toksik, radyoaktif, canlı virüs, bakteriyel materyallerinin veya ürünlerinin olması halinde, çeşitli tavsiyelerle hava sağlanması ve basınç farklarının değiştirilmesi gerekebilir. Bazı işlemlerde tesislerin dekontaminasyonu ve temiz alandan çıkan havanın işlenmesi gerekli olabilir.
54. Hava akımı düzeninin bir kontaminasyon riski taşımadığı gösterilebilmelidir. Örneğin hava akımının, partikül oluşturan kişi, işlem ve makinelerden, yüksek ürün riskine sahip olan bir bölgeye partikül yaymamasına dikkat edilmelidir.
55. Hava besleme sisteminin arıza yaptığını gösteren bir uyarı sistemi sağlanmalıdır. Basınç farklarının önemli olduğu alanlara, basınç farklarını ölçen cihazlar yerleştirilmelidir. Bu basınç farkları düzenli olarak kaydedilmeli veya diğer yollarla belgelenmelidir.

Ekipman

56. Bir taşıma bandı, sürekli olarak sterilize olmadıkça (örneğin: Sterilizasyon tüneline), A veya B sınıfı bir alan ile daha düşük hava temizliğindeki bir proses alanı arasındaki bir bölmeden geçmemelidir.
57. Ekipmanlar, bağlantılar ve tesisatlar, mümkün olduğunda kullanışlı bir biçimde, işlemler, bakım ve onarım faaliyetleri temiz alan dışında gerçekleştirilebilecek şekilde tasarlanmalı ve kurulmalıdır. Eğer sterilizasyon işlemi gerekiyorsa, bu işlem mümkünse söz konusu ekipmanın montajı tam olarak gerçekleştirildikten sonra yapılmalıdır.
58. Ekipman bakımının temiz alan içerisinde yapıldığı durumlarda, çalışma sırasında gerekli temizlik ve/veya aseptik standartları korunamazsa, prosesin tekrarlanmasından önce alan temizlenmeli ve gereken hallerde dezenfekte ve/veya sterilize edilmelidir.
59. Su arıtma tesisleri ve dağıtım sistemleri, uygun kalitede su için güvenilir bir kaynak sağlayacak şekilde tasarlanmalı, inşa edilmeli ve bakımı yapılmalıdır. Bu üniteler tasarlanmış kapasitelerinin üzerinde

çalıştırılmamalıdır. Enjeksiyonluk su, mikrobiyal büyümeyi önleyecek şekilde üretilmeli, saklanmalı ve dağıtılmalıdır (Örneğin, 700C'nin üzerindeki bir sıcaklıkta daimi sirkülasyon yolu ile).

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

Sanitasyon

61. Temiz alanların sanitasyonu özellikle önemlidir. Bu alanlar yazılı bir programa göre iyice temizlenmelidir. Dezenfektanların kullanıldığı durumlarda birden fazla dezenfektan türü kullanılmalıdır. Dirençli suşların gelişimini saptamak amacıyla izleme programı yürütülmelidir.
62. Dezenfektanlar ve deterjanlar mikrobiyal kontaminasyon açısından izlenmeli, dilüsyonlar önceden temizlenmiş kaplar içerisinde saklanmalı, sterilize edilmemişlerse sadece belirli süreler boyunca saklanmalıdırlar. A ve B sınıfı alanlarda kullanılan dezenfektan ve deterjanlar kullanımdan önce steril olmalıdır.
63. Ulaşılamayan yerlerde mikrobiyolojik kontaminasyonu azaltmak için temiz alanların buharla dezenfeksiyonu yararlı olabilir.

Proses (İşleme)

64. Sterilizasyon öncesi aşamalar da dahil olmak üzere, tüm proses basamaklarında kontaminasyonu en aza indirecek önlemler alınmalıdır.
65. Diğer tıbbi ürünlerin işlendiği alanlarda, mikrobiyolojik kökenli preparatlar hazırlanmamalı veya doldurulmamalıdır. Bununla birlikte, ölü organizma aşısı veya bakteri ekstraktları, inaktivasyondan sonra diğer steril tıbbi ürünler ile aynı tesisler içerisinde doldurulabilir.
66. Aseptik proses validasyonu, besi ortamı (ortam dolum) kullanılan bir simulasyonu proses testini de içermelidir. Besi ortamının seçimi, ürünün dozaj formuna, besi ortamının seçiciliğine, berraklığına, konsantrasyonuna ve sterilizasyona uygunluğuna dayalı olarak gerçekleştirilmelidir.
67. Proses simulasyon testi rutin aseptik üretim prosesini mümkün olduğu kadar iyi yansıtmalı ve sonuçtaki tüm kritik üretim aşamalarını içermelidir. Proses, en kötü durumların yanı sıra normal üretim sırasında ortaya çıktığı bilinen çeşitli müdahaleleri de göz önüne almalıdır.
68. Proses simulasyon testleri, her bir vardiya için ardışık üç yeterli test ile başlangıç validasyonu olarak gerçekleştirilmeli ve tanımlanan aralıklarda ve HVAC sisteminde, ekipmanda, 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.
68. Ortam dolumları için kullanılan kap sayısı, geçerli bir değerlendirme sağlayabilecek sayıda olmalıdır. Küçük serilerde, ortam dolumlarına yönelik kap sayısı en azından ürün serisi boyutuna eşit olmalıdır. Hedef, sıfır büyüme olmalı ve aşağıdakiler geçerli olmalıdır:
- 68.1. Dolumun 5000 birimden az olması halinde herhangi bir kontamine olmuş birim tespit edilmemelidir.
- 68.2. Dolum 5.000 ila 10.000 arasında olduğunda:
- a) Kontamine olmuş bir (1) birim, tekrarlı ortam dolumu göz önüne alınarak bir inceleme ile sonuçlanmalıdır;
- b) Kontamine olmuş iki (2) birim, incelemenin ardından tekrar validasyon sebebi olarak görülür.
- 68.3. Dolum 10.000 birimden fazla olduğunda:
- a) Kontamine olmuş bir (1) birim inceleme ile sonuçlanmalıdır;
- b) Kontamine olmuş iki (2) birim, incelemenin ardından tekrar validasyon sebebi olarak görülür.
70. Herhangi bir işlem boyutu için aralıklı mikrobiyal kontaminasyon vakaları, incelenmesi gereken düşük düzey kontaminasyonun göstergesi olabilir. Büyük hatalara yönelik inceleme, son başarılı ortam dolumundan itibaren üretilen serilerin sterilite güvencesi üzerindeki potansiyel etkiyi de kapsamalıdır.
71. Validasyonların yürütülecek işlemler için tehlike oluşturmamasına dikkat edilmelidir.
72. Su kaynakları, su arıtma ekipmanları ve işlenmiş su, kimyasal ve biyolojik kontaminasyon ve uygun olan hallerde endotoksinler açısından düzenli olarak izlenmelidir. İzleme sonuçları ve yapılan işlemlere ait

kayıtlar saklanmalıdır.

73. Aşırı hareketli etkinlikler sonucu yüksek miktarda partikül ve organizma saçılmasını önlemek amacıyla, özellikle aseptik işlemler başta olmak üzere, temiz alanlar içerisindeki aktiviteler en az düzeyde tutulmalı ve personelin hareketleri kontrollü ve sistemli olmalıdır. Ortam sıcaklığı ve nemi temiz alanlarda giyilen kıyafetlerin yapısı nedeniyle rahatsızlık yaratacak derecede yüksek olmamalıdır.
74. Başlangıç maddelerinin mikrobiyolojik kontaminasyonu en az düzeyde olmalıdır. İzleme sonucunda ihtiyaç olduğu belirlenen durumlarda spesifikasyonlar, mikrobiyolojik kalite gerekliliklerini kapsamalıdır.
75. Temiz alanlarda lif oluşturma eğilimindeki kap ve materyaller en alt düzeyde tutulmalıdır.
76. Uygun olan yerde, nihai üründe partikül kontaminasyonunu en aza indirmek için önlemler alınmalıdır.
77. Son temizlik işlemlerinden sonra cihaz parçaları, kaplar ve ekipman tekrar kontamine olmayacak şekilde saklanmalıdır.
78. Bileşenlerin, kapların ve ekipmanın yıkama, kurutma ve sterilizasyonu ile, bunların sterilizasyon ve kullanımı arasında kalan süre mümkün olduğunca kısa olmalı ve saklama koşullarına uygun olarak bir zaman sınırına tabi olmalıdır.
79. Bir çözeltinin hazırlanmaya başlanması ile sterilizasyonu veya mikroorganizma tutucu bir filtreden süzülmesi arasındaki zaman en aza indirilmelidir. Her bir ürün için, ürünün bileşimi ve öngörülen saklama yöntemini dikkate alan azami bir işleme süresi belirlenmelidir.
80. Sterilizasyon öncesinde canlı organizma yükü izlenmelidir. Kullanılacak yöntemin etkinliğine bağlı olarak belirlenen sterilizasyondan hemen önce kontaminasyon üzerinde çalışma sınırları olmalıdır. Aseptik olarak doldurulan ürün ve son kabında sterilize edilen ürünlere ilişkin her bir seri üzerinde canlı organizma yükü tayini gerçekleştirilmelidir.

Son kabında sterilize edilen ürünler için aşırı sterilizasyon parametrelerinin belirlendiği durumlarda, canlı organizma yükü sadece programlanmış uygun aralıklarda izlenebilir. Parametrik serbest bırakma sistemleri için her bir seri üzerinde canlı organizma yükü tayini gerçekleştirilmeli ve bu proses testi olarak görülmelidir. Uygun olan durumlarda endotoksin düzeyi izlenmelidir. Özellikle büyük hacimli infüzyon sıvıları başta olmak üzere tüm çözeltiler, mümkünse dolumun hemen öncesinde bir mikroorganizma tutucu filtreden 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 filtrelerden 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.

Sterilizasyon

83. Tüm sterilizasyon prosesleri valide edilmelidir. Uygulanan sterilizasyon yöntemi Avrupa Farmakopesinin güncel baskısında tanımlı değilse veya basit bir sulu veya yağlı çözelti dışındaki bir ürün için kullanılmışsa özel bir dikkat gösterilmelidir. Mümkün olan durumlarda seçilecek yöntem ısı sterilizasyonu olmalıdır. Sterilizasyon prosesi her koşulda ruhsat ve üretim yeri izin belgesinde belirtilen koşullara uygun olmalıdır.
84. Herhangi bir sterilizasyon prosesi uygulanmadan önce, bu prosesin ürün için uygunluğu, işlenecek her yükleme tipi için tüm noktalarda istenen sterilizasyon koşullarına ulaşabilme etkinliği, uygun olan durumda fiziksel ölçümler ve biyolojik göstergeler ile gösterilmelidir. Prosesin geçerliliği, programlanmış aralıklarla, en azından yılda bir kez veya ekipmanda anlamlı değişiklikler yapıldığı zamanlarda doğrulanmalıdır. Sonuç kayıtları saklanmalıdır.
85. Etkin bir sterilizasyon için materyalin tamamı gerekli işleme tabi tutulmalıdır ve proses bunu sağlayacak şekilde tasarlanmalıdır.
86. Tüm sterilizasyon prosesleri için valide edilmiş yükleme yapıları belirlenmelidir.
87. Biyolojik göstergeler, sterilizasyonun izlenmesinde yalnızca bir ek yöntem olarak düşünülmelidir. Göstergeler, üreticinin talimatlarına göre saklanmalı ve kullanılmalı ve kaliteleri pozitif kontroller ile kontrol

edilmelidir. Biyolojik göstergelerin kullanılması halinde, bu göstergelerden materyale mikrobiyal kontaminasyon geçişini engelleyecek kesin önlemler alınmalıdır.

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

Isı ile Sterilizasyon

90. Her bir ısı ile sterilizasyon döngüsü, yeteri kadar büyük bir 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 test çubuklarının konumu, validasyon sırasında tayin edilmiş olmalı ve uygun durumda, aynı konumda yerleştirilmiş ikinci bir bağımsız sıcaklık test çubuğuna karşı kontrol edilmelidir.
91. Ayrıca, kimyasal veya biyolojik göstergeler de kullanılabilir, ancak bu göstergeler fiziksel ölçümlerin yerini almamalıdır.
92. Sterilizasyon süresinin ölçümünden önce, yükün tamamının gerekli sıcaklığa ulaşabilmesi için yeterli zaman bırakılmalıdır. Bu bekleme zamanı işlenecek her yükleme türü için ayrı ayrı tespit edilmelidir.
93. Isı ile sterilizasyon döngüsünün yüksek sıcaklık fazından sonra, soğutma sırasında sterilize edilmiş yükün kontaminasyonunu önleyecek tedbirler alınmalıdır. Ürün ile temas eden soğutma sıvısı veya gazı sterilize edilmelidir. Ancak sızıntı yapan herhangi bir kabın kullanım için onaylanmayacağını belirlendiği haller istisnadır.

Buhar ile Sterilizasyon

94. Proses, hem basınç hem de sıcaklık kullanılarak izlenmelidir. Kontrol cihazları normalde izleme cihazlarından ve kayıt tablolarından bağımsız olmalıdır. Bu uygulamalar için otomatik kontrol ve izleme sistemlerinin kullanıldığı durumlarda, kritik proses gerekliliklerinin karşılanmasını sağlamak için bu sistemler valide edilmelidir. Sistem ve döngü hataları sistem tarafından kaydedilmeli ve operatör tarafından gözlemlenmelidir. Bağımsız sıcaklık göstergesi sterilizasyon periyodu süresince rutin olarak okunarak kayıt tablosundaki değerlerle karşılaştırılmalıdır. Tankın alt tarafında drenajı olan sterilizatörler için sıcaklık kayıt işleminin, tüm sterilizasyon periyodu süresince bu konumda yapılması gerekebilir. Eğer vakum fazı sterilizasyon döngüsünün bir parçası ise, tankta sık sık sızdırma testleri yapılmalıdır.
95. Kapalı kaplardaki ürünler hariç olmak üzere, sterilize edilecek materyaller havanın ortamdaki uzaklaştırılmasına ve buharın nüfuz etmesine imkan sağlayacak, fakat sterilizasyon sonrasında tekrar kontaminasyonu engelleyecek bir materyal ile sarılmalıdır. Yükün tüm bölümleri gerekli sıcaklıkta sterilizasyon maddesi ile gerekli zaman süresince temas etmelidir.
96. Sterilizasyon için kullanılan buharın uygun kalitede olduğundan ve ürün veya ekipman kontaminasyonuna yol açacak düzeyde katkı maddesi içermediğinden emin olunmalıdır.

Kuru Isı ile Sterilizasyon

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

Radyasyon ile Sterilizasyon

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

99. Sterilizasyon prosedürü süresince radyasyon dozu ölçülmelidir. Bu amaçla, dozun miktarından bağımsız olarak ürünün kendisi tarafından alınan dozu kantitatif olarak ölçebilen doz ölçüm göstergeleri (dozimetre) kullanılmalıdır. Dozimetreler, yükün içerisine yeterli sayıda ve her ışınlayıcı içinde mutlaka bir dozimetre bulunmasını sağlayacak yakınlıkta yerleştirilmelidir. Plastik dozimetrelerin kullanılması halinde bunlar, kalibrasyonlarının zaman sınırları dahilinde kullanılmalıdır. Dozimetre absorbanları, radyasyona maruziyetin ardından kısa bir süre içinde okunmalıdır.
100. Biyolojik göstergeler ilave kontrol olarak kullanılabilir.
101. Validasyon prosedürleri yürütülürken ambalajların yoğunluklarındaki değişimlere bağlı etkiler dikkate alınmalıdır.
102. Materyal işleme prosedürleri, radyasyona tabi tutulmuş ve tutulmamış materyallerin birbiriyle karıştırılmasını önlemelidir. Radyasyona tabi tutulan ve tutulmayan ambalajların ayırt edilmesini sağlamak için her bir ambalajın üzerinde radyasyona duyarlı renk diskleri bulunmalıdır.
103. Toplam radyasyon dozu, önceden belirlenmiş bir zamana yayılarak uygulanmalıdır.

Etilen Oksit ile Sterilizasyon

104. Bu yöntem, sadece başka bir yöntem uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda kullanılmalıdır. Proses validasyonu sırasında, gazdan arındırma işlemi için verilen sürenin ve koşulların artık gazı ve reaksiyon ürünlerini ürünün veya materyalin türüne göre belirlenmiş olan kabul edilebilir sınırlara indirdiği ve yöntemin ürün üzerinde zarar verici hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmelidir.
105. Gaz ile mikroorganizmaların doğrudan teması esastır. Kristaller veya kurutulmuş protein gibi maddeler içerisinde kapalı kalması mümkün organizmaların varlığını önleyecek tedbirler alınmalıdır. Ambalaj malzemelerinin yapısı ve miktarı prosesi önemli ölçüde etkileyebilir.
106. Gaza maruz bırakılmadan önce materyaller, işlemin gerektirdiği nem ve sıcaklık ile denge noktasına getirilmelidir. Bu işlem için gereken süre sterilizasyon öncesinde geçen sürenin en az düzeyde tutulması gerekliliği ile dengelenmelidir.
107. Her bir sterilizasyon döngüsü, yük içerisine dağıtılan uygun sayıdaki test parçaları kullanılarak uygun biyolojik göstergeler ile izlenmelidir. Bu şekilde elde edilen bilgi seri kayıtlarının bir bölümünü oluşturmaktadır.
108. Her bir sterilizasyon döngüsünde, döngünün tamamlanması için gereken süre, proses sırasında kabinin basıncı, sıcaklığı ve nemi ile kullanılan gazın konsantrasyonu ve kullanılan toplam gaz miktarı kaydedilmelidir. Sterilizasyon döngüsü boyunca ölçülen basınç ve sıcaklık değerleri bir tabloya kaydedilmelidir. Bu kayıtlar seri kayıtlarının bir bölümünü oluşturmaktadır.
109. Sterilizasyon sonrasında, artık gaz ve reaksiyon ürünlerinin belirlenmiş düzeye inmesini sağlamak amacıyla yük, kontrollü bir şekilde ve iyi havalandırılan bir yerde saklanmalıdır. Bu proses valide edilmelidir.

Son Kaplarında Sterilize Edilemeyen Tıbbi Ürünlerin Filtrasyonu

110. Son kap içinde sterilizasyonun uygulanabildiği durumlarda, tek başına filtrasyon işlemi yeterli görülmez. Halen mevcut olan sterilizasyon yöntemleri ile ilgili olarak buhar sterilizasyonu tercih edilmelidir. Eğer ürün son kabında sterilize edilemiyorsa, çözeltiler veya sıvılar, nominal gözenek büyüklüğü 0.22 mikron (veya daha az) olan veya en azından buna eşdeğer mikroorganizma tutma özelliği olan steril bir filtreden süzülerek önceden sterilize edilmiş bir kaba alınabilir. Bu tip filtreler, bakteri ve mantarların çoğunu uzaklaştırabilir fakat tüm virüsleri veya mikoplazmaları tutamaz. Filtrasyon işlemini belirli derecede ısı uygulaması ile destekleme hususu düşünülmelidir.
111. Diğer sterilizasyon proseslerine kıyasla, filtrasyon yönteminin ek potansiyel riskleri bulunduğundan, dolumdan hemen önce, sterilize edilmiş başka bir mikroorganizma tutucu filtre ile ikinci bir filtrasyon işleminin gerçekleştirilmesi uygun olabilir. Nihai steril filtrasyon, dolum noktasına mümkün olduğunca yakın bir yerde gerçekleştirilmelidir.
112. Filtrelerin ortama lif (fiber) yayma özelliği en az düzeyde olmalıdır.

113. Kullanımdan önce ve kullanımdan hemen sonra filtre bütünlüğü, kabarcıklanma noktası, yayılma akış veya basınç tutma testi gibi uygun bir yöntem ile doğrulanmalıdır. Bilinen hacimdeki bulk çözeltinin filtreden süzülmesi için geçen zaman ile filtrasyon boyunca kullanılacak basınç farkı validasyon sırasında tespit edilmeli ve rutin üretim prosesi sırasında bu değerlerde anlamlı farklılıklar olması halinde kaydedilmeli ve araştırılmalıdır. Bu kontrollerin sonuçları seri kayıtlarına dahil edilmelidir. Kullanımdan sonra kritik gaz ve hava tahliyesi filtrelerinin bütünlüğü doğrulanmalıdır. Diğer filtrelerin bütünlüğü uygun aralıklarla doğrulanmalıdır.
114. Böyle bir kullanım valide edilmedikçe, aynı filtre bir çalışma gününden daha uzun bir süre kullanılmamalıdır.
115. Filtre, ürünün bileşimindeki maddeleri üründen uzaklaştırarak veya ürüne madde salımı yaparak ürünü etkilememelidir.

Steril Üretimin Tamamlanması

116. Kısmi olarak tıpalanan liyofilize flakonlar tıpaları tam olarak yerleştirilene kadar tüm zaman noktalarında Sınıf A koşulları altında tutulmalıdır.
117. Ürün kapları, uygun şekilde valide edilmiş yöntemler ile kapatılmalıdır. Füzyon ile kapatılan (örn. cam veya plastik ampuller) gibi kaplar, %100 bütünlük testine tabi olmalıdır. Diğer kaplardan alınan numuneler uygun prosedürler uyarınca bütünlük açısından kontrol edilmelidir.
118. Tıpalı flakon üzerine alüminyum kapak kıvrılarak kapatılınca kadar, aseptik olarak doldurulan flakonlara ilişkin kap kapak sistemi tam olarak bütün değildir. Bu sebeple tıpa yerleştirildikten sonra mümkün olan en kısa sürede alüminyum kapak kıvrılarak takılmalıdır.
119. Flakon kapaklarını kıvrımda kullanılan ekipman fazla miktarda cansız partikül oluşturabileceğinden, bu ekipman yeterli hava ekstraksiyonu ile donanımlı ayrı bir istasyonda tutulmalıdır.
120. Flakon kapama, sterilize edilmiş kapaklar kullanılarak aseptik proses gibi ya da aseptik kavramının dışında temiz proses gibi gerçekleştirilebilir. İkinci yaklaşımın kullanıldığı durumda, flakonlar aseptik proses alanından ayrılma noktasına kadar Sınıf A koşulları ile korunmalı ve daha sonra tıpalanan flakonlar kapakları kıvrılıp takılana kadar A sınıfı hava besleme ile korunmalıdır.
121. Tıpasız ve yanlış tıpalanmış flakonlar kapak takma işleminden önce reddedilmelidir. Kapatma istasyonunda insan müdahalesinin gerektiği durumlarda, flakonlarla doğrudan teması önlemek ve mikrobiyal kontaminasyonu en aza indirmek için uygun teknoloji kullanılmalıdır.
122. Öngörülen koşulları sağlanmak ve kapama işlemine doğrudan insan müdahalesini en aza indirmek amacıyla kısıtlı erişim bariyerleri ve izolatörlerin kullanılması yararlı olabilir.
123. Vakum altında kapatılan kaplar, önceden belirlenmiş uygun bir süreden sonra bu vakumun devamlılığı açısından test edilmelidir.
124. Parenteral ürün doldurulmuş kaplar, dıştan gelen kontaminasyon veya diğer hatalar bakımından tek tek incelenmelidir. İnceleme görsel olarak yapılacaksa, bu inceleme uygun ve kontrollü aydınlatma ve arka plan koşulları altında yapılmalıdır. İncelemeyi gerçekleştiren operatörler, gözlük kullanıyorsa gözlükleri ile beraber, düzenli olarak görme muayenesinden geçmeli ve inceleme sırasında sık sık ara vermelerine izin verilmelidir. Diğer inceleme yöntemlerinin kullanıldığı durumlarda, proses valide edilmeli ve kullanılan ekipmanın performansı aralıklı olarak kontrol edilmelidir. Sonuçlar kaydedilmelidir.

Kalite Kontrol

125. Bitmiş ürüne uygulanan sterilite testi, sterilite sağlamada kullanılan bir dizi kontrol ölçümünün sonuncusu olarak görülmelidir. Test, ilgili ürün(ler) için valide edilmelidir.
126. Parametrik serbest bırakmaya izin verilen durumlarda, tüm üretim prosesinin izlenmesine ve validasyonuna özel bir dikkat gösterilmelidir.
127. Sterilite testi için alınan numuneler tüm seriyi temsil edebilmelidir, ancak numuneler arasında özellikle en yüksek kontaminasyon riskine sahip seri bölümlerinden alınmış olanlar bulunmalıdır. Örneğin;
a. Aseptik olarak doldurulan ürünlerde, serinin başlangıcında ve sonunda ve önemli bir müdahaleden sonra doldurulan kaplardan numune alınmalıdır;

b. Ya da son kaplarında ısı ile sterilize edilen ürünler için, yükün olasılıkla en soğuk bölümünden numune alınmasına dikkat edilmelidir.

EK-2

BİYOLOJİK TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI

Kapsam

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

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

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

Not:

Bu kılavuz hazırlanırken, Dünya Sağlık Örgütünün imalat tesisleri ve kontrol laboratuvarları için öngördüğü genel gereklilikler yeterince dikkate alınmıştır.

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

Prensip

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

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

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

Biyolojik tıbbi ürünlerin kendilerine has özellikleri, İyi İmalat Uygulamaları kurallarının dikkatle yorumlanmasını gerekli kılmaktadır ve bu ekin hazırlanmasında bu husus dikkate alınmıştır.

Personel

1. Biyolojik tıbbi ürünlerin imal edildiği alanlarda istihdam edilen tüm personel (temizlik, bakım ve kalite kontrol ile ilgilenenler de dahil) imal edilen ürünlere ve yaptıkları işlere ilişkin özel ilave eğitim almalıdırlar. Personele ilgili bilgiler, hijyen ve mikrobiyoloji hakkında eğitim verilmelidir.
2. Üretim ve kalite kontrolden sorumlu kişilerin, bakteriyoloji, biyoloji, biyometri, kimya, tıp eczacılık, farmakoloji, viroloji, immünoloji ve veteriner hekimlik gibi ilgili bilimsel disiplinlerde yeterli temeli olmasının yanısıra, proses için yönetim fonksiyonlarını yerine getirebilecek yeterli pratik deneyimi de mevcut olmalıdır.
3. Ürün emniyeti için, personelin bağışıklık durumunun dikkate alınması gerekebilir. Üretim, bakım, test ve hayvan bakımında çalışan personel (ve teftiş personeli), gerekli durumlarda, spesifik aşılar ile aşılanmalı ve düzenli olarak sağlık kontrolünden geçirilmelidir. Personelin enfeksiyon ajanlar, kuvvetli toksinler ve allerjenlere maruz kalma probleminin ötesinde, bir üretim serisinin enfeksiyon ajanlarla bulaşma riskini de

önlemek gerekir. Ziyaretçiler genelde üretim alanlarından uzak tutulmalıdır.

4. Bağışıklık durumu ürünün kalitesini ters yönde etkileyebilecek derecede değişen personelin üretim alanlarında çalışması engellenmelidir. BCG aşısı ve Tüberkülin ürünlerinin üretimi, bağışıklık durumları düzenli olarak kontrol edilen veya göğüs röntgeni ile dikkatle izlenen personel ile sınırlı tutulmalıdır.
5. Bir çalışma günü boyunca, personelin canlı organizmalara veya hayvanlara maruz kalmaları mümkün olan alanlardan, diğer ürünlerin veya başka organizmaların işlem gördüğü alanlara geçişi önlenmelidir. Eğer böyle bir geçiş önlenemiyorsa, kıyafet ve ayakkabıların değiştirilmesi ve gerektiği takdirde duş alınması gibi açıkça tarif edilmiş dekontaminasyon önlemlerine, bu tür üretimlerde çalışan personel tarafından uyulmalıdır.

Tesis ve Ekipman

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

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

Hayvan Barınakları ve Bakımı

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

Dokümantasyon

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

Üretim

Başlangıç Maddeleri

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

Tohum Lot ve Hücre Bankası Sistemi

27. Nesil sayısının çoğaltılmasından veya tekrarlanan alt kültürlerden kaynaklanacak istenmeyen özellik sapmalarını önlemek amacıyla, mikrobiyal kültürler ve hayvanda veya embriyo içerisinde hücre kültürü yoluyla elde edilen biyolojik tıbbi ürünlerin üretimi, bir ana (master) ve çalışma tohum lotu ve/veya hücre bankası sistemine dayandırılarak yapılmalıdır.
28. Tohum lot veya hücre bankası ile bitmiş ürün arasındaki nesil sayısı (çiftlenmeler, geçişler) ruhsat dosyasına uygun olmalıdır. Proses boyutunun büyütülmesi, bu temel ilişkiyi değiştirmemelidir.
29. Tohum lotlar ve hücre bankaları, kontaminantlar açısından yeterli olarak tanımlanmalı (karakterize edilmeli) ve test edilmelidir. Bunların kullanım için uygunluğu, peş peşe gelen ürün serilerinin karakteristikleri ve kalitesi ile ispat edilmiş olmalıdır. Tohum lotları ve hücre bankaları, bulaşma veya başkalaşma riskini en alt düzeyde tutacak şekilde oluşturulmalı, saklanmalı ve kullanılmalıdır.
30. Tohum lotunu, hücre bankasını ve gerekli hallerde bunlarla çalışan personeli korumak amacıyla, tohum lotu veya hücre bankasının oluşturulma işlemleri uygun, kontrollü bir ortamda yapılmalıdır. Tohum lot veya hücre bankası oluşturulurken, aynı sırada, aynı alan içerisinde ve aynı kişilerce, başka canlı veya enfeksiyon materyaller üzerinde (Örneğin virüs, hücre zincirleri veya hücre suşları gibi) işlem yapılmamalıdır.
31. Tohumların ve bankaların stabilitesinin isbatı ve geri kazanımına ilişkin veriler belgelendirilmelidir. Saklama kapları sızdırmaz (hermetik) olarak kapatılmalı, anlaşılır şekilde etiketlenmeli ve uygun ısı derecesinde saklanmalıdır. Bunun envanteri çok titizlikle tutulmalıdır. Dondurucuların saklama ısısı devamlı

olarak kaydedilmeli ve sıvı azot miktarı düzenli olarak izlenmelidir. Ayar limitlerinden herhangi bir sapma ve yapılan herhangi bir düzelme işlemi kaydedilmelidir.

32. Sadece yetkilendirilmiş personelin maddelerle işlem yapmasına izin verilmeli ve işlemler sorumlu bir kişinin nezareti altında yapılmalıdır. Depolanmış maddelere ulaşma, kontrol altında olmalıdır. Değişik tohum lotları ve hücre bankaları, karışmayı veya çapraz bulaşmayı önleyecek şekilde saklanmalıdır. Tohum lotlarını ve hücre bankalarını bölmek, ayırmak ve parçaları ayrı yerlerde muhafaza etmek, böylece tümünü kaybetme riskini en aza indirmek tercih edilmelidir.
33. Depolama sırasında, ana (master) veya çalışma hücre bankaları ve tohum lot kaplarının tümü aynı şekilde muamele görmelidir. Kaplar saklandıkları yerden çıkarıldıktan sonra stoka iade edilmemelidir.

Çalışma Prensipleri

34. Kültür ortamının üremeyi arttırıcı özellikleri gösterilmelidir.
35. Fermentörlere veya diğer tanklara maddelerin veya kültürlerin ilavesi ve örnek alınması, bulaşmayı kesinlikle önleyecek şekilde, dikkatli kontrol koşulları altında yapılmalıdır.
36. İlave etme veya örnek alma işlemi yer aldığı anda, tankların doğru bağlantılarının yapıldığından emin olunması için dikkat edilmelidir.
37. Ürünlerin santrifüj edilmesi ve karışım yapılması aerosol oluşumuna neden olabilir. Canlı organizmaların transferini engellemek amacıyla bu tür işlemlerin kapalı devre (muhafazalı) sistemlerde yapılması gereklidir.
38. Mümkün olduğu takdirde vasıtalar, kullanım yerinde sterilize edilmelidir. Uygun olan her durumda, fermentörlere gaz, vasıta, asit veya alkali, köpük önleyici maddeler v.b. rutin madde ilaveleri için hat üzerine yerleştirilmiş sterilizasyon filtreleri kullanılmalıdır.
39. Herhangi bir virüs için ortamdan uzaklaştırılma veya inaktivasyon işlemlerinin uygulanmasının validasyonuna dikkat sarf edilmelidir.
40. İmalat sırasında, virüs inaktivasyonu veya uzaklaştırma işleminin yapıldığı durumlarda, işlem görmüş ürünlerin işlem görmemiş ürünler ile tekrar bulaşması riskini önleyecek tedbirler alınmalıdır.
41. Kromatografi için çok çeşitli ekipman kullanılmaktadır. Genelde böyle bir cihaz bir tek ürünün saflaştırma işlemi için tahsis edilmeli, seriler arasında sterilize veya sanitize edilmelidir. Prosesin değişik safhalarında aynı ekipmanın kullanımından kaçınılmalıdır. Kolonların kabul kriterleri, kullanım ömürleri, sanitize edilme veya sterilizasyon metotları tanımlanmalıdır.

Kalite Kontrol

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

EK-3

RADYOFARMASÖTİKLERİN İMALATI

Prensip

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

Not:

Radyofarmasötiklerin imalatı, bu kılavuzda ve gerekli hallerde steril preparatlara ilişkin olan kılavuz gibi diğer ek kılavuzlarla açıklanan “İyi İmalat Uygulamaları” na uygun olarak yapılmalıdır. Bununla birlikte bazı hususlar, radyoaktif ürünlerin hazırlık işlemlerine özgü olup, bu ek kılavuzlarda değiştirilerek veya daha detaylı halde yer almaktadırlar. Bu imalat, konuyla ilgili diğer ulusal kuralların yanı sıra, toplumun ve çalışanların iyonize edici radyasyondan korunmasına ilişkin temel standartları ortaya koyan EURATOM direktiflerine uygun olarak yapılmak zorundadır.

Personel

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

Tesisler ve Ekipman

2. Radyoaktif ürünler, bu iş için ayrılmış ve kendi içinde kapalı (dış ortamdan izole edilmiş) tesislerle depolanmalı, işlenmeli, ambalajlanmalı ve kontrol edilmelidir. İmalat işlemleri için kullanılan ekipman, sadece radyofarmasötikler için ayrılmış olmalıdır.
3. Ürünlerin dış ortamla temas ettiği yerlerde, radyoaktivitenin muhafaza edilmesi için, hava basıncını çevre alanlara göre daha düşük tutmak gerekebilir. Ancak yine de, ürünü çevresel bulaşmadan korumak gereklidir.
4. Steril ürünlerde, ürünlerin ve ürün kaplarının ortama açık olduğu çalışma alanları, steril ürünler için verilen rehberde açıklanan çevre koşullarına uygun olmalıdır. Bu uyum, çalışma yerlerine laminar akımlı, HEPA filtreden süzölmüş hava verilerek ve giriş noktalarına hava kilidi yerleştirilerek sağlanabilir. Total muhafazalı çalışma yerleri, bu koşullara uyabilir. Bu yerler en azından D sınıfındaki bir çevrede yer almalıdır.
5. Radyoaktif ürünlerin işlem gördüğü alanlardan geri dönen hava, tekrar sirküle ettirilmemelidir. Hava çıkışları, radyoaktif partiküller ve gazlardan dolayı meydana gelecek çevresel bulaşmayı önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Örneğin, hava çıkış fanının çalışmadığı durumda, hava çıkış kanallarından temiz alanlara hava girişini engelleyecek bir sistem bulunmalıdır.

Üretim

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

Kalite Kontrol

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

Dağıtım ve Geri Çekme

10. Ürünlerin detaylı dağıtım kayıtları tutulmalı ve hatalı radyofarmasötiklerin kullanımını durdurmaya yönelik önlemleri açıklayan prosedürler mevcut olmalıdır.

Geri çekme işlemlerinin kısa bir zaman içerisinde gerçekleşebildiği kanıtlanmalıdır

EK-4 MEDİKAL GAZLAR

Prensip

Bu ekte, normalde ilaç firmaları tarafından gerçekleştirilmeyen özel bir endüstriyel proses olan endüstriyel tıbbi gaz üretimi ile ilgili bilgiler sunulmaktadır. Bu ek, bir ulusal mevzuat konusu olan “hastanelerde tıbbi gaz üretimi ve kullanımı” ile ilişkili değildir. Bununla birlikte, bu ekin ilgili bazı bölümleri bu tür aktivitelerde dayanak teşkil edebilir.

Tıbbi gaz üretimi genellikle kapalı ekipmanlarla yürütülmektedir. Sonuç olarak, ürüne yönelik çevresel kontaminasyon riski çok düşük düzeydedir. Bununla birlikte, diğer gazlarla çapraz kontaminasyon riski mevcuttur.

Tıbbi gaz üretimi, ilgili ekleri ile birlikte temel İyi İmalat Uygulamaları gerekliliklerine, Farmakope standartlarına ve aşağıdaki ayrıntılı kılavuzlara uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

Personel

1. Tıbbi gazların serbest bırakılmasından sorumlu olan mesul müdür tıbbi gazların üretimi ve kontrolü konusunda kapsamlı bilgi sahibi olmalıdır.
2. Tıbbi gazların üretiminde görev alan tüm personel tıbbi gazlarla ilgili İyi İmalat Uygulamaları gerekliliklerini anlamış olmalı ve kritik olarak önemli konular ve tıbbi gaz formundaki ürünlerden kaynaklanan hastalara yönelik risklerin bilincinde olmalıdır.

Tesisler ve Ekipman

Tesisler

4. Tıbbi gazlar, tıbbi olmayan gazlardan ayrı bir alanda doldurulmalı ve bu alanlar arasında herhangi bir tüp değişimi olmamalıdır. İstisnai durumlarda, özel önlemlerin alınması ve gerekli validasyon çalışmalarının gerçekleştirilmesi şartı ile aynı alanda kampanya dolum prensibi kabul edilebilir.
5. Tesislerde karışıklık riskini önlemek için üretim, testler ve depolama işlemlerine yönelik yeterli alan bulunmalıdır. Tesisler, düzenli çalışma ve yeterli depolamaya imkan sağlayacak şekilde temiz ve tertipli olmalıdır.
6. Dolum alanları, aşağıdaki amaçlarla yeterli büyüklük ve düzenli bir yerleşim planına sahip olmalıdır:
 - 6.1. farklı gazlar için işaretlenerek ayrılmış alanlar
 - 6.2. boş tüpler ve üretimin çeşitli aşamalarındaki tüplerin açık şekilde tanımlanması ve ayrılması (örneğin “dolumu bekliyor”, “dolu”, “karantinada”, “onaylandı”, “reddedildi”).

Bu ayırma aşamalarını sağlayan yöntem, tüm operasyonun yapısına, kapsamına ve karmaşıklığına bağlı olmakla birlikte işaretlenmiş yüzeyler, bölmeler, bariyerler, işaretler veya diğer uygun yollarla bu işlem gerçekleştirilebilir.

Ekipman

7. Üretim ve analizde kullanılan tüm ekipmanlar kalifiye edilmiş olmalıdır ve uygun bir şekilde düzenli olarak kalibre edilmelidir.
8. Doğru kaba doğru gazın doldurulduğundan emin olmak gereklidir. Valide edilmiş otomatik dolum prosesleri haricinde, farklı gazların taşındığı boru hatları arasında herhangi bir bağlantı bulunmamalıdır. Manifoldlarda dolum bağlantıları bulunmalıdır ve bu bağlantılar, manifolda doğru kapların bağlanmasına imkan taşıyacak şekilde yalnızca ilgili gaz veya özel gaz karışımına ait vanaya gitmelidir. (Manifold veya kap vana bağlantılarının kullanımı uluslararası veya ulusal standartlara tabi olabilir.)

9. Onarım ve bakım çalışmaları tıbbi gaz kalitesini etkilememelidir.
10. Tıbbi olmayan gazların doldurulması için tıbbi gaz üretiminde kullanılan alan ve ekipmanlar kullanılmamalıdır. Tıbbi olmayan amaçlarla kullanılan gazların kalitesi en azından tıbbi gaz kalitesinde ise ve İyi İmalat Uygulamaları standartları uygulanıyorsa istisnalar kabul edilebilir. Tıbbi gaz kontaminasyonunu önlemek için tıbbi olmayan gazlar için dolum alanına giden hatta geri akışın önlenmesine yönelik valide edilmiş bir yöntem uygulanmalıdır.
11. Depolama tankları ve mobil teslim tankları bir gaza tahsis edilmiş olmalı ve bu gazın kalitesi iyi tanımlanmış olmalıdır. Bununla birlikte sıvılaştırılmış tıbbi gazlar, kalitesi tıbbi gazlarla eşdeğer olmak şartı ile tıbbi olmayan gazlarla aynı tanklarda saklanabilir veya taşınabilir.

Dokümantasyon

12. Her bir tüp serisine ait kayıtlarda yer alan veriler, doldurulan her bir tüpün ilgili dolum operasyonlarının önemli aşamaları ile ilgili olarak izlenmesini sağlamalıdır. Uygun şekilde, aşağıdaki veriler girilmelidir:
 - 12.1. Ürün adı
 - 12.2. Dolum operasyonunun tarihi ve zamanı
 - 12.3. Kullanılan dolum istasyonunun adı
 - 12.4. Kullanılan ekipman
 - 12.5. İlgili gaz veya kullanılan gaz karışımındaki her bir gazın adı ve spesifikasyonlarının referansı
 - 12.6. Uygulanan dolum öncesi operasyonlar (bkz. madde 7.3.5);
 - 12.7. Dolumdan önce ve sonra tüplerin miktarı ve boyutu;
 - 12.8. Dolum operasyonlarını yürüten kişinin adı;
 - 12.9. Her bir önemli aşamayı gerçekleştiren operatörlerin parafı(hat temizliği, tüplerin teslim alınması, tüplerin boşaltılması vb.);
 - 12.10. Standart koşullarda doğru dolum işlemlerinin gerçekleştirilebilmesi için gerekli temel parametreler;
 - 12.11. Kalite kontrol testlerinin sonuçları ve her testten önce test ekipmanının kalibre edildiği durumlarda referans gaz spesifikasyonu ve kalibrasyon kontrol sonuçları;
 - 12.12. Kapların doldurulduğundan emin olmak üzere uygun kontrollerin sonuçları
 - 12.13. Seri kod etiketinin bir örneği
 - 12.14. Herhangi bir problemin veya sıra dışı olayın tanımı ve dolum talimatlarından oluşan herhangi bir sapmaya yönelik yazılı yetki belgesi;
 - 12.15. Onayı göstermek üzere, dolum operasyonundan sorumlu kişinin imzası ve tarihi.

Üretim

13. Farklı üretim süreçlerindeki tüm kritik aşamalar valide edilmelidir.

Bulk Üretimi

14. Tıbbi kullanıma yönelik bulk gazlar kimyasal sentezle hazırlanabilir veya doğal kaynaklardan elde edildikten sonra saflaştırma aşamalarına tabi tutulabilir (örneğin hava ayırma tesisinde olduğu gibi). Bu gazlar, yetkili otorite kararına bağlı olarak ilaç aktif maddesi veya bulk farmasötik ürün olarak kabul edilebilir.
15. Kaynak gazda veya saflaştırma aşamalarında bulunabilecek olası safsızlıkları, diğer bileşenleri ve saflık durumunu belirten dokümantasyon mevcut olmalıdır. Her bir farklı aşamaya yönelik akış şemaları mevcut olmalıdır.
16. Tüm ayırma ve saflaştırma aşamaları optimum etkinlikle çalışacak şekilde tasarlanmalıdır. Örneğin, saflaştırma aşamalarını olumsuz şekilde etkileyebilecek olan safsızlıklar bu aşamadan önce uzaklaştırılmalıdır.
17. Ayırma ve saflaştırma aşamaları etkinlik için valide edilmeli ve validasyon sonuçlarına göre izlenmelidir. Gerekli yerlerde, proses kontrolleri, prosesin izlenmesine yönelik sürekli analizleri içermelidir. Saflaştırma filtreleri gibi sarf edilebilir ekipman bileşenlerinin bakımı ve değiştirilmesi izleme ve validasyon sonuçlarına dayanmalıdır.
18. Geçerli durumlarda, proses sıcaklıklarına yönelik sınırlar belgelenmeli ve proses izleme sıcaklık ölçümlerini içermelidir.
19. Kontrol veya izleme proseslerinde kullanılan bilgisayar sistemleri valide edilmelidir.

20. Devam eden prosesler için, bir seri tanımı belgelenmeli ve bulk gaz analizi ile ilişkilendirilmelidir.
21. Gaz üretimi kalite ve safsızlıklar açısından sürekli izlenmelidir.
22. Havanın sıkıştırılması sırasında soğutma için kullanılan suyun, tıbbi gazla temas ettiği durumlarda mikrobiyolojik kalite açısından izlenmelidir.
23. Sıvılaştırılmış gazların primer depolama alanından transfer öncesi kontrolleri dahil olmak üzere tüm transfer operasyonları, herhangi bir kontaminasyonun önlenmesine yönelik yazılı prosedürlere göre gerçekleştirilmelidir. Transfer hattına geri dönüşsüz vana veya diğer uygun alternatifler takılmalıdır. Esnek bağlantıların tahliyesine ve birleştirme hortumları ve konektörlerine özellikle dikkat edilmelidir.
24. Yeni dağıtılacak olan gaz, daha önce yapılan dağıtımlardan kalan aynı gazı içeren bulk saklama tanklarına eklenebilir. Numune sonuçları dağıtılan gazın kalitesinin kabul edilebilir olduğunu göstermelidir. Bu tür bir örnek aşağıdaki şekilde alınabilir:
 - 24.1. dağıtım eklenmeden önce dağıtılan gazdan veya
 - 24.2. ekleme ve karıştırma sonrasında bulk tankından
25. Tıbbi kullanıma yönelik bulk gazlar ilgili farmakope monograflarına göre kontrol edilen ve dolum için serbest bırakılan bir seri olarak tanımlanmalıdır.

Dolum ve Etiketleme

26. Tıbbi gazların dolumu için seri tanımlanmalıdır.
27. Tıbbi gazlara yönelik kaplar ilgili teknik spesifikasyonlara uygun olmalıdır. Vana çıkışlarına dolum sonrası darbeye dayanıklı kapaklar takılmalıdır. Tüpler tercihen kontaminasyona karşı yeterli koruma sağlamak üzere en azından tutuş vanaları içermelidir.
28. Tıbbi gaz dolum manifoldu ve tüpler yalnızca tek bir tıbbi gaz veya belirli bir tıbbi gaz karışımı için kullanılmalıdır (bkz. ayrıca 3.2.2). Tüplerin ve vanaların izlenebilmesini temin eden bir sistem mevcut olmalıdır.
29. Dolum ekipmanlarının ve dolum hatlarının temizlik ve tahliye işlemleri yazılı prosedürlere göre gerçekleştirilmelidir. Bu özellikle bakım çalışmalarından sonra veya sistem bütünlüğünün bozulması durumunda önem taşımaktadır. Hattın kullanım için serbest bırakılmasından önce kontaminant bulunmadığına dair kontroller yapılmalıdır. Kayıtlar tutulmalıdır.
30. Aşağıdaki durumlarda tüpler, dahili görsel kontrole tabi tutulmalıdır
 - 30.1. tüpler yeni olduğunda
 - 30.2. herhangi bir hidrostatik basınç testi veya eşdeğer bir test uygulandığında

Vananın takılmasından sonra vana, tüpte herhangi bir kontaminasyon oluşmasını önlemek üzere kapalı pozisyonda tutulmalıdır.

31. Dolum öncesinde aşağıdaki kontroller uygulanmalıdır:
 - 31.1. Tüpün boşalıp boşalmadığından emin olmak üzere arta kalan basıncın belirlenmesi için kontrol (>3 ile 5 bar)
 - 31.2. Herhangi bir arta kalan basınç bulunmayan tüpler, su veya diğer kontaminantların bulunmadığından emin olmak üzere ilave ölçümler için ayrılmalıdır. Bunlar valide edilmiş yöntemlerle temizlik veya geçerli durumlarda görsel incelemeyi içermelidir.
 - 31.3. Hasarlı tüm seri etiketlerinin veya diğer etiketlerin çıkarılmış olması sağlanmalıdır.
 - 31.4. Her bir vananın ve kabın dışları, ark yanıkları, kalıntılar veya diğer hasar ve kontaminasyon için görsel olarak kontrol edilmesi; Tüpler temizlenmeli, test edilmeli ve uygun şekilde korunmalıdır.
 - 31.5. Belirli bir tıbbi gaz türünün doğru tipte olduğunun kontrol edilmesi için her bir tüp veya kriyojenik kap vana bağlantısının kontrolü;
 - 31.6. Tüp "test kod tarihinin" hidrostatik basınç testi veya eşdeğer testin gerçekleştirilip gerçekleştirilmediği ve ulusal veya uluslararası kılavuzlar uyarınca hala geçerli olup olmadığını belirlemek üzere kontrol edilmesi.
 - 31.7. Her bir kabın ilgili standarda göre bir renk koduna sahip olup olmadığının kontrolü.

32. Yeniden dolum için iade edilen tüpler kontaminasyon riskini minimize etmek üzere titizlikle hazırlanmalıdır. Sıkıştırılmış gazlara yönelik olarak 200 barlık bir dolum basıncı için en az 500 ppm h/h'lik maksimum teorik safsızlık elde edilmelidir (diğer dolum basınçları için eşdeğeri).

Tüpler aşağıdaki şekilde hazırlanmalıdır:

- 32.1. Tüplerde kalan tüm gazlar kap boşaltılarak uzaklaştırılmalıdır [en azından 150 millibarlık kalan mutlak basınç düzeyine]
veya
32.2. Her bir kaba valide edilmiş yöntemlerle hava enjeksiyonu uygulanması ve ardından temizlenmesi ile basıncın azaltılması (en azından 7 barlık kısmi basınç uygulamasını takiben basınç azaltma)

Arta kalan (pozitif) basınç vanası bulunan tüpler için, basınç pozitifse, 150 milibarda vakum altında bir tahliye yeterlidir. Alternatif olarak, her bir kap için kalan gazın tam analizi gerçekleştirilmelidir.

33. Kapların doldurulduğundan emin olmak üzere uygun kontroller yürütülmelidir. Uygun şekilde dolduğundan emin olmak için dolum sırasında hafifçe dokunarak tüpün dışının sıcaklığı kontrol edilebilir.
34. Her bir tüp etiketlenmeli ve renk koduna sahip olmalıdır. Seri numarası ve/veya dolum tarihi ve son kullanma tarihi ayrı etiketler üzerinde yer alabilir.

Kalite Kontrol

35. Hidrostatik basınç testi için kullanılan su en azından içme suyu kalitesinde olmalı ve rutin olarak mikrobiyal kontaminasyon için izlenmelidir.
36. Tüm tıbbi gazlar spesifikasyonlara uygun şekilde test edilmeli ve serbest bırakılmalıdır. Ayrıca her bir tıbbi gaz, uygunluğun sağlanması için belirli aralıklarla ilgili farmakopeye uygunluk açısından test edilmelidir.
37. Bulk gaz, dolum için serbest bırakılmalıdır. (bkz. 5.2.12)
38. Tek bir gazın birden çok tüp manifoldu ile doldurulması durumunda, manifold üzerindeki tüplerin değiştirildiği zamanlarda her bir manifold dolumundan en az bir ürün tüpü tanıma, miktar tayini ve gerekli ise su içeriği açısından test edilmelidir.
39. Ayrı dolum operasyonları ile tüplere tek seferde tek bir gaz doldurulması durumunda, bölünmeyen her bir dolum döngüsünde en azından bir tüp tanıma ve miktar tayini için test edilmelidir. Bölünmemiş bir dolum operasyonuna örnek olarak aynı personel, ekipman ve bulk gaz serisi ile gerçekleştirilen tek vardiya bir üretim gösterilebilir.
40. Bir veya iki gazın aynı manifolddan iki veya daha çok farklı gazla karıştırılması ile üretilen tıbbi gazlar için, her bir dolum operasyonu döngüsünden en az bir tüp, bileşimdeki her bir gaz için tanıma, miktar tayini ve su içeriği ve ayrıca karışımda denge gazının tanınması için test edilmelidir. Tüpler ayrı ayrı doldurulduğunda, tüm tüpler bileşimde yer alan tüm gazlar için tanıma ve miktar tayinine tabi tutulmalı ve bölünmeyen her bir dolum döngüsünden en az bir tüp tanıma ve karışımdaki denge gazı için test edilmelidir.
41. Gazlar dolum öncesi hatta karıştırıldığında (örneğin azot protoksit/oksijen karışımı) doldurulan karışımın kesintisiz olarak analiz edilmesi gerekmektedir.
42. Bir tüp birden fazla gazla doldurulduğunda, dolum prosesi her bir tüpteki gazların doğru şekilde karıştırılması ve tamamen homojen olmasını sağlamalıdır.
43. Doldurulan her bir tüp, darbeye dayanıklı kapakla kapatılmadan önce uygun yöntemler ile sızıntı için test edilmelidir. Numune alınan ve test uygulanan durumlarda, sızıntı testi testlerden sonra tamamlanmalıdır.
45. Bir kriyojenik gazın kullanıcıya yönelik kriyojenik ev kaplarına doldurulması durumunda, her bir kap tanıma ve miktar tayinine tabi tutulmalıdır.
46. Müşteriler tarafından saklanan ve mobil dağıtım tankları ile tıbbi gazla yeniden doldurulan kriyojenik kaplarda, dolum şirketinin mobil dağıtım tankından alınan bir örnek için analiz sertifikası sağlanması durumunda dolum sonrası örnek alınması gerekmemektedir. Müşteriler tarafından saklanan kriyojenik kaplar, içeriğin farmakope gerekliliklerine uygun olmasını sağlamak üzere periyodik olarak test edilmelidir.
47. Aksi belirtilmediği sürece örneklerin saklanması gerekmez.

Depolama ve Serbest Bırakma

48. Doldurulan tüpler mesul müdür tarafından serbest bırakılmadan önce karantinada tutulmalıdır.
49. Gaz tüpleri kapalı şekilde depolanmalı ve aşırı ısıya maruz bırakılmamalıdır. Depolama alanları, tüplerin kullanım zamanına kadar temiz kalmasını sağlamak üzere temiz, kuru, iyice havalandırılmış olmalı ve yanıcı maddeler içermemelidir.
50. Depolama düzeni farklı gazların ve dolu/boş tüplerin ayrılmasına imkan sağlamalı ve stok döngüsü ilk giren ilk çıkar prensibine dayalı olmalıdır.
51. Gaz tüpleri taşıma sırasında olumsuz hava koşullarından korunmalıdır. Donma sırasında faz ayrışması meydana gelen gaz karışımları için özel depolama ve taşıma koşulları uygulanmalıdır.

Terimler Sözlüğü

Mevcut PIC/S İİU Kılavuzunun terimler sözlüğünde yer almayan ancak bu Ekte kullanılan ve tıbbi gaz üretimi ile ilgili terimlerin tanımları aşağıda verilmektedir.

Hava ayırma tesisi:	Hava ayırma tesisleri atmosferik havayı alıp saflaştırma, temizleme, sıkıştırma, soğutma, sıvılaştırma ve distilasyon aşamaları ile oksijen, azot ve argon gazlarına ayırmaktadır.
Bölge:	Tesisin tıbbi gaz üretimi için ayrılan bölgesi
Hava enjeksiyonu:	Basıncın atmosferik basınca indirgenmesi
Yarı mamul (Bulk) gaz:	Nihai ambalajlama aşaması hariç tüm üretim aşamaları tamamlanmış olan tıbbi kullanıma yönelik herhangi bir gaz.
Sıkıştırılmış gaz:	Basınç altında ambalajlandığında –50 0 C’de tamamen gaz hale gelen gazlar (ISO 10286)
Kap:	Bir kap, tıbbi gazla doğrudan temas eden bir kriyojenik kap, bir tank, tanker, tüp, tüp demeti veya diğer bir ambalaj olabilir.
Kriyojenik gaz:	–1500 C’den düşük sıcaklıkta 1.013 barda sıvılaştıran gaz.
Kriyojenik kap:	Sıvı veya kriyojenik gazlar içermek üzere tasarlanmış olan statik veya mobil, ısı yalıtımı yapılmış kap. Gaz, gaz veya sıvı formunda ayrılır.
Tüp (Silindir):	En fazla 150 litrelik su kapasitesine sahip olan taşınabilir basınç kabı. Bu belgede tüp kelimesi, tüp kümesini de (veya tüp ambalajını) kapsamaktadır.
Tüp kümesi:	Bir çerçeve içinde birbirine bağlanmış olan, bir manifold ile birbirine bağlı, tek bir birim olarak taşınan ve kullanılan tüp grubu.
Tahliye:	Vakum uygulayarak bir kaptaki arta kalan gazın boşaltılması.
Gaz:	1,013 bar (101,325 kPa) ve +15 0 C’de tamamen gaz formunda olan veya + 50 0 C’de 3 barı aşan buhar basıncına sahip (300 kPa) bir madde veya madde karışımı (ISO 10286)
Hidrostatik basınç testi:	Tüp veya tankların yüksek basınca dayanıklı olduğunu doğrulamak üzere ulusal veya uluslararası kılavuzlara uygun olarak güvenlik nedenleriyle yürütülen test.
Sıvılaştırılmış gaz:	Basınç altında doldurulduğunda –50 0 C’de kısmen sıvı formda olan gaz (sıvı üstünde gaz).
Manifold:	Tek seferde bir veya daha fazla gaz kabının doldurulması veya boşaltılmasına uygun olarak tasarlanan ekipman veya aparat.
Maksimum teorik artık: safsızlık	Olası kirlilikten kaynaklanan ve tüplere dolum öncesi uygulanan işlemlerden sonra oluşan gaz safsızlığı. Maksimum teorik safsızlık hesaplaması yalnızca sıkıştırılmış gazlar için geçerli olup bu gazların mükemmel gazlar olarak kullanılabileceğini gösterir.
Tıbbi gaz:	Farmakolojik etki ile hastalara tanı, tedavi veya profilaksi amacıyla uygulanan ve tıbbi ürün olarak sınıflandırılan bir gaz veya gaz karışımı.
Minimum basınç tutma: vanası	Kullanım sırasında kontaminasyonu önlemek üzere belirli bir basıncı koruyan (atmosfer basıncından yaklaşık 3 ile 5 bar fazla) geri dönüşü önleyici sistem içeren vana.
Geri dönüşsüz vana:	Yalnızca tek yönde akışa izin veren vana.

Tasfiye:	Aşağıdaki yöntemlerle bir tüpün boşaltılması ve temizlenmesi Hava enjeksiyonu ve tahliyesi veya İlgili gazla basınç uygulayarak basıncın azaltılması.
Tank:	Sıvılaştırılmış veya kriyojenik gazın depolanmasına yönelik statik kap.
Tanker:	Sıvılaştırılmış veya kriyojenik gazın taşınması için bir araç üzerine sabitlenmiş olan kap.
Vana:	Kapların açılması ve kapanması için kullanılan cihaz.

EK-5

BİTKİSEL TIBBİ ÜRÜNLERİN ÜRETİMİ

Sözlük

1. Bitkisel Tıbbi Ürün: Bir ürünün içeriğini oluşturan aktif maddelerden bir veya daha fazlası veya bir veya daha fazla preparat veya bir veya daha fazla sayıda bu tip bitkisel kaynaklı preparatla birleşen bitkisel maddelerdir.
2. Bitkisel Maddeler : Bütün olarak parçalara ayrılmış ya da kesilmiş bitkiler, bitki parçaları, yosunlar, mantarlar, işlenmemiş ve genellikle kuru ve bazen de taze liken. Spesifik numunelere tabi olan eksudalar da bitkisel maddeler olarak değerlendirilirler. Bitkisel maddeler kesin olarak kullanılan bitki parçası ve binominal sisteme göre botanik adı ile tanımlanır.
3. Bitkisel Preparatlar : Bitkisel maddelerin ekstraksiyon, damıtma, ekspersasyon, ayrıştırma, saflaştırma, yoğunlaştırma yada fermentasyon gibi işlemlere tabi tutulmaları sonucunda elde edilmiş müstahzarlar. Bunlar ufalanmış veya toz bitkisel ürünleri, renklendiricileri, özütleri, esansiyel yağları, ekspre içecekleri ve işlenmiş eksudaları kapsamaktadır.
4. 08.09.2004 tarih ve 25577 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan İyi Tarım Uygulamalarına İlişkin Yönetmelik

Prensip

Genelde kompleks ve değişken yapısından dolayı, bitkisel tıbbi ürünlerin üretiminde başlangıç maddelerinin kontrolü, işleme ve saklama işlemleri özel önem taşımaktadır.

Bitkisel tıbbi ürün1 üretiminde “başlangıç maddesi”, tıbbi bir bitki, bitkisel bir madde2 veya bitkisel bir preparat3 olabilir. Bitkisel madde uygun kalitede olmalı ve bitkisel preparat/bitkisel tıbbi ürün üreticisi için destekleyici veriler sağlamalıdır. Bitkisel maddenin kalitesinde tutarlılık sağlamak için maddenin tarımsal üretimi hakkında daha detaylı bilgiler gerekebilir. Tohum seçimi, yetiştirme ve toplama koşulları, bitkisel maddenin kalitesi ile ilgili önemli hususları temsil etmekte olup bitmiş ürünün tutarlılığını etkileyebilir. İyi tarım ve toplama uygulamasına yönelik uygun kalite güvence sistemi oluşturmalıdır. Üretici bitkisel maddenin iyi tarım uygulamaları kriterlerine uygun üretildiğini iyi tarım uygulamaları sertifikası ile belgelendirmelidir. İyi Tarım Uygulamaları Tarım ve Köy İşleri Bakanlığınca 18.9.2004 tarih ve 25577 sayılı Resmi Gazete yayımlanan İyi Tarım Uygulamalarına İlişkin Yönetmelik kapsamında değerlendirilmelidir

İyi Uygulamaların Bitkisel Tıbbi Ürün Üretimine Uygulanmasına Yönelik Açıklayıcı Tablo

Aktivite	İyi Tarım Uygulamalarına İlişkin Yönetmelik ⁴	İİU Kılavuzunun II. Bölümü	İİU Kılavuzunun I. Bölümü
Bitki, su yosunu, mantar ve likenlerin yetiştirilmesi ve toplanması ile eksudaların toplanması			
Bitki, su yosunu, mantar, liken ve eksudaların kesilmesi ve kurutulması *			
Bitkiden ekspresyon ve distilasyon **			
Eksüdaların ezilmesi ve işlenmesi bitkilerden ekstraksiyon, bitkisel maddelerin fraksiyonasyonu, saflaştırılması, konsantrasyonu ya da fermentasyonu			
Tıbbi bir ürün olarak, ambalaj dahil, dozaj formuna getirme işlemi			

Açıklayıcı Not:

Bitkisel materyale ilişkin İİU sınıflandırması, üretim ruhsatı sahibi tarafından tatbik edilen kullanım şekline bağlıdır. Materyal, etkin madde, ara mamül ya da bitmiş ürün olarak sınıflandırılabilir. Uygun İİU sınıflandırması uygulanmasını sağlamak tıbbi ürün üreticisinin sorumluluğundadır.

* Üreticiler, bu aşamaların ürünün ruhsatına göre gerçekleştirilmesini sağlamalıdır. Ruhsatında doğrulandığı üzere, bitkisel kaynaklı başlangıç maddelerine yönelik İyi Tarım Uygulamaları standartları, sahada yer alan ilk aşamalar için geçerlidir. İİU, sonraki kesme ve kurutma aşamaları için geçerlidir.

** Bitkilerin sıkılması ve distilasyonu ile ilgili olarak, onaylı spesifikasyonlar dahilinde ürün kalitesini korumak için toplamanın ayrılmaz bir parçası olarak bu aktivitelerin gerekli olması durumunda, yetiştirme prosesinin İyi Tarım Uygulamaları ile uyumlu olması koşuluyla, bu işlemlerin sahada gerçekleştirilmesi kabul edilebilir. Bu koşullar istisna olarak görülmeli ve ilgili ruhsat dokümantasyonunda doğrulanmalıdır. İİU ilkelerine göre, sahada yürütülen aktiviteler için uygun dokümantasyon, kontrol ve validasyon sağlanmalıdır. Bakanlık, uygunluğu sağlamak amacıyla bu aktivitelerin İİU denetimlerini yürütebilir.

Tesisler ve Ekipmanlar

Saklama Alanları

1. Bitkisel maddeler ayrı alanlarda saklanmalıdır. Bu saklama alanları, böcek ya da diğer hayvanların (özellikle kemirgenler) alana girişini önleyecek şekilde donatılmalıdır. Bu tür hayvanların ve bitkisel madde ile alana taşınan mikroorganizmaların yayılmasını, fermentasyon ya da küf büyümesini ve çapraz kontaminasyonu önlemek için etkili önlemler alınmalıdır.

Yeni gelen bitkisel maddeleri karantina altına almak için ve onaylanan bitkisel maddeler için farklı kapalı alanlar kullanılmalıdır.

2. Saklama alanı iyi havalandırılmalı ve kaplar serbest hava dolaşımına izin verecek şekilde yerleştirilmelidir.
3. Özellikle toz oluşumunun söz konusu olduğu durumlarda, saklama alanlarının temizliğine ve bakımına ayrıca önem verilmelidir.
4. Bitkisel maddelerin ve bitkisel preparatların saklanması, ışık, nem ya da sıcaklık korumasına ilişkin özel koşullar gerektirebilir; bu durumda söz konusu koşullar sağlanmalı ve izlenmelidir.

Üretim Alanı

5. Toz oluşumunun söz konusu olduğu durumlarda, bitkisel maddeler ve bitkisel preparatlardan numune alımı, bunların tartılması, karıştırılması ve işlenmesi sırasında, temizliği kolaylaştırmak ve çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla toz ekstraksiyonu, ayrılmış özel tesisler gibi özel koşullar oluşturulmalıdır.

Ekipman

6. Ürünü etkileyebilecek madde salımı veya istenmeyen madde absorpsiyonunu önlemek için üretim prosesinde kullanılan ekipman, filtreleme malzemeleri vb. ekstraksiyon çözücüsü ile geçimli olmalıdır.

Dokümantasyon

Başlangıç Maddelerine Yönelik Spesifikasyonlar

7. Bitkisel tıbbi ürün üreticileri, sadece İİU ve ruhsat dosyasına uygun olarak üretilen bitkisel başlangıç maddeleri kullandıklarını garanti etmelidir. Bitkisel tıbbi ürün üreticisi adına veya tarafından gerçekleştirilen bitkisel başlangıç maddesi tedarikçilerine yönelik denetim ile ilgili kapsamlı dokümanlar bulunmalıdır. Etkin maddeye yönelik denetleme çalışmaları, başlangıç maddesinin kalitesi için esastır. Üretici, bitkisel madde/preparat tedarikçilerinin İyi Tarım Uygulamalarına uygun olmasını sağlamalıdır.
8. Kılavuzun (Bölüm 4) temel gerekliliklerinde tanımlı spesifikasyon gerekliliklerini karşılamak için bitkisel maddeler/preparatlara ilişkin dokümantasyon aşağıdakileri içermelidir:
 - 8.1. 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;
 - 8.2. 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.);
 - 8.3. bitkinin kullanılan bölümü/bölemleri;
 - 8.4. kurutulmuş bir bitki kullanılması durumunda, kurutma sistemi belirtilmelidir;
 - 8.5. bitkisel maddenin tanımı ve bitkisel maddeye ilişkin makro ve mikroskopik inceleme;
 - 8.6. gerektiğinde bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlere yönelik tanıma testleri ya da göstergeleri kapsayan uygun tanıma testleri. Bitkisel maddeye yabancı madde katma/sübstütüsyon durumları söz konusu olduğunda, özel ayırıcı testler gerekli olmaktadır. Tanıma amacına yönelik olarak özgün bir referans örnek bulunmalıdır.
 - 8.7. Avrupa Farmakopesi'ne göre belirlenen bitkisel maddeye ilişkin su içeriği;
 - 8.8. gerektiğinde bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlerin ya da göstergelerin tayini; Avrupa Farmakopesi yöntemleri veya onların bulunmaması halinde, aksi doğrulanmadıkça, valide edilmiş uygun bir yöntem uyarınca, olası pestisit kontaminasyonunu ve kabul edilebilir sınırları belirlemeye uygun yöntemler;
 - 8.9. gerektiğinde aflatoksinler, diğer mikotoksinler, haşare istilası ve kabul edilen sınırlar dahil olmak üzere mantar ve/veya mikrobiyal kontaminasyon tayinine yönelik testler;
 - 8.10. gerektiğinde toksik metaller ve kontaminantlar ve saflık bozucu maddelere ilişkin testler;
 - 8.10. gerektiğinde yabancı maddelere yönelik testler;
 - 8.10. gerektiğinde bitkisel maddelerle ilgili Avrupa Farmakopesi genel monografi veya bitkisel maddeye özgü monograf uyarınca diğer ek testler.

Mantar/mikrobiyal kontaminasyonu veya istilası azaltmada kullanılan her uygulama belgelenmelidir. Bu durumla ilgili spesifikasyonlar ve prosedürler bulunmalı ve bunlar artıklara ilişkin proses, test ve sınırlarla ilgili ayrıntıları kapsamalıdır.

Proses Talimatları

9. Proses talimatları, bitkisel madde üzerinde gerçekleştirilen temizleme, kurutma, ezme ve eleme gibi farklı işlemleri tanımlamalı ve kurutma süresi ve sıcaklıkları ve kesim boyutu ya da partikül boyutunu kontrol etmek için kullanılan yöntemleri kapsamalıdır.
10. Her bir bitkisel madde kabının herhangi bir safsızlık/sübstütüsyon 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 saklanmasıdan önce ya da üretimin başlamasından önce temizleme/ bitki maddesinin seçimine yönelik uygun prosedürler de tanımlanmalıdır.
12. Bir bitkisel preparatın üretimine yönelik talimatlar çözücü, zaman ve sıcaklık ekstraksiyonu ile ilgili ayrıntıları, konsantrasyon aşamaları ve kullanılan yöntemlerle ilgili detayları içermelidir.

Kalite Kontrol

Numune Alma

13. Tıbbi bitki/bitkisel maddeler doğada heterojen olarak bulunduğu için, bu maddelerden numune alma işlemi özel deneyimli personel tarafından titizlikle gerçekleştirilmelidir. Her bir seri kendi dokümanı ile tanımlanmalıdır.
14. Özellikle bitkisel maddenin Avrupa Farmakopesi ya da Türk Farmakopesi'nde tanımlı olmadığı durumlarda bitki materyaline ait bir referans numune gereklidir. Tozların kullanıldığı durumlarda işlenmemiş bitki materyali numunesi gerekmektedir.
15. Kalite kontrol personeli, tanıma testlerini gerçekleştirebilmek ve safsızlık, mantar büyümesi, istilası, hammaddenin eşit şekilde dağılmaması gibi durumların varlığını tespit edebilmek için bitkisel maddeler, bitkisel preparatlar ve/veya bitkisel tıbbi ürünler konusunda özel uzmanlık ve tecrübeye sahip olmalıdır.

EK - 6

BAŞLANGIÇ MADDELERİ VE AMBALAJ MALZEMELERİNDEN ÖRNEK ALINMASI

Prensip

Bir serinin sadece küçük bir kısmının alındığı örnekleme işlemi önemli bir işlemdir. Ait olduğu seriyi temsil etmeyen örnekler üzerinde yürütülen testlere dayanılarak geçerli kararlar 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:
 - 1.1. Örnekleme planları.
 - 1.2. Yazılı örnekleme talimatları.
 - 1.3. Örnekleme için kullanılan teknikler ve ekipman.
 - 1.4. Çapraz bulaşma riskleri.
 - 1.5. Stabil olmayan ve/veya steril olan maddeler için alınması gereken önlemler.
 - 1.6. Materyallerin, kapların ve etiketlerin görünüşünün değerlendirilmesi ve bunun önemi.
 - 1.7. Beklenmeyen veya olağandışı durumların kaydedilmesinin önemi.

Başlangıç Maddeleri

2. Başlangıç maddelerinin bir serisini oluşturan tüm kapların aynı maddeyi içerdiğinden emin olmak, normalde ancak her kaptan ayrı ayrı örnek alınması ve bu örneklerin teşhisinin yapılmasıyla mümkündür. Başlangıç maddesini içeren hiçbir kabın yanlış etiketlenmediğini garanti edecek bir sistem valide edilmişse, kapların sadece bir kısmından örnek almak kabul edilebilir.
3. Bu validasyonda en az aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır:
 - 3.1. Başlangıç maddesi imalatçısının ve satıcısının yapısı ve durumu ile bunların ilaç endüstrisine ilişkin İİU anlayışları,
 - 3.2. Başlangıç maddeleri imalatçısının kalite güvence sistemleri,
 - 3.3. Başlangıç maddelerinin üretildiği ve kontrol edildiği imalat koşulları,
 - 3.4. Başlangıç maddesinin ve onların kullanılacağı farmasötik ürünün yapısı.
Bu sistem altında valide ediliş bir talimatla, başlangıç maddelerinin gelişinde her kabın tek tek tanımlama testine tabi tutulmaması, aşağıda belirtilen durumlar için kabul edilebilir:
 - 3.5. Tek ürün üreten imalatçı veya fabrikadan gelen başlangıç maddeleri.
 - 3.6. Doğrudan imalatçıdan gelen başlangıç maddeleri satın alan tarafından; kalite güvence sistemi, müstahzar imalatçısı veya bu işle resmen görevlendirilmiş bir kuruluşa düzenli olarak denetlenen ve güvenilir bir geçmişi olan imalatçıların mühürlü kaplarında gelen başlangıç maddeleri.
Aşağıdaki şartlar altında tatminkar bir validasyon prosedürü hazırlanması mümkün değildir;
 - 3.7. Üreticisi bilinmeyen veya denetlenmeyen ve komisyoncular gibi araçlardan sağlanan başlangıç maddeleri.
 - 3.8. Parenteral ürünlerde kullanılacak başlangıç maddeleri.
4. Bir başlangıç maddesi serisinin kalitesine, seriyi temsil eden örneklerin alınması ve test edilmesi ile karar verilebilir. Bu amaçla tanımlama testi için alınan örnekler kullanılabilir.

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

Ambalaj Malzemesi

5. Ambalaj malzemelerine ilişkin örnekleme planında en az řu hususlar dikkate alınmalıdır: Gelen miktar, gereken kalite düzeyi, malzemenin yapısı (rneęin primer ve/veya basılı ambalaj malzemesi), üretim metotları ve denetimlere dayalı olarak ambalaj malzemesi üreticisinin kalite güvencesi sistemine ilişkin elde edilmiş bilgiler. Alınacak rnek sayısı istatistiksel olarak belirlenmeli ve örnekleme planında belirtilmelidir.

EK-7

SIVILAR, KREMLER VE POMADLARIN İMALATI

Prensip

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

Not:

Sıvı, krem ve pomadların imalatı, yönetmelikte açıklanan İİU kurallarına ve uygulanabilir olduğu takdirde, diğer ek kılavuzlara göre yapılmalıdır. Bu kılavuz, bu imalata özel konuları vurgulamaktadır.

Tesisler ve Ekipman

1. Ürünü bulaşmadan korumak amacıyla, proses ve aktarma işlemlerinde kapalı sistemlerin kullanılması tavsiye edilir. Ürünün ve temiz açık kapların ortama açık olduğu üretim alanları normalde filtre edilmiş havayla etkin biçimde havalandırılmalıdır.
2. Tanklar, kaplar, boru tesisatı ve pompalar, kolaylıkla temizlenebilecek ve gerektiğinde sanitize edilebilecek şekilde 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.

Üretim

4. Üretimde kullanılan suyun kimyasal ve mikrobiyolojik kalitesi belirlenmeli ve izlenmelidir. Mikrobiyolojik üreme riskini önlemek amacıyla, su sistemlerinin bakımına dikkat edilmelidir. Su sistemleri herhangi bir kimyasal yolla sanitize edilmişse, valide edilmiş bir yıkama prosedürü uygulanarak sanitizasyon maddesinin etkin biçimde ortamdaki uzaklaştırılması sağlanmalıdır.
5. Tankerlerle gelen bulk materyallerin kalitesi, bulk depolama tanklarına aktarılmadan önce kontrol edilmelidir.
6. Materyallerin, borular vasıtasıyla aktarılırken doğru hedeflere gönderildiğinden emin olunması için gerekli dikkat sarf edilmelidir.
7. Ürünlerin ve temiz kapların ortama açık olduğu alanlara, mukavva fiçı veya tahta palet gibi lif veya diğer bulaştırmacıları çevresine yayan malzeme sokulmamalıdır.
8. Dolum sırasında, karışımların, süspansiyonları, v.b ürünlerin homojenitesinin muhafaza edilmesine dikkat gösterilmelidir. Karıştırma ve dolum işlemleri valide edilmelidir. Dolum işleminin başında, sonunda ve duraklamalardan sonra homojenitenin devam ettiğinden emin olmak için özel bir dikkat sarf edilmelidir.
9. Bitmiş ürünün hemen ambalajlanmadığı durumlarda, azami saklama süresi ve saklama koşulları belirlenmeli ve bunlara uyulmalıdır.

EK- 8

İNHALASYON YOLUYLA KULLANILAN BAŞINÇLI VE ÖLÇÜMLENMİŞ DOZDA AEROSOL PREPARATLARIN İMALATI

Prensip

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

Not:

Ölçülenmiş dozda aerosol imalatı, İİU kurallarına göre ve uygulanabilir olduğu takdirde diğer ek kılavuzlara göre yapılmalıdır. Bu kılavuz, bu imalata ait özel konuları vurgulamaktadır.

Genel Hususlar

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

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

Tesisler ve Ekipman

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

Üretim ve Kalite Kontrol

4. Aerosoller dozlama valfleri, birçok farmasötik komponentten daha karmaşık bir mühendislik işlemi gerektiren parçalardır. Dolayısıyla, spesifikasyonları, örnekleme ve test yöntemleri bu karmaşıklığa uygun olmalıdır. Valf imalatçısının kalite güvence sisteminin denetlenmesi özel önem taşır.
5. Tüm akışkanlar (örneğin: sıvı veya gaz halinde iticiler), 0,2 mikrondan daha büyük partikülleri ortamdaki ayıracak bir filtreden süzülmalıdır. Dolumdan hemen önce ilave bir filtrasyon yapılması arzu edilir.
6. Kaplar ve valfler, kaydırıcılar gibi üretime yardımcı maddelerle veya mikroplarla bulaşma olmadığından emin olunmasını sağlayacak, valide edilmiş yöntemlerle temizlenmelidir. Temizlik sonrası, valfler temiz ve kapalı kaplarda muhafaza edilmeli ve izleyen işlemler sırasında (örneğin örnek almak gibi) bunların herhangi bir bulaşmaya maruz kalmalarını önlemeye yönelik tedbirler alınmalıdır. Aerosol kapları, dolum hatlarına temiz koşullarda verilmeli veya dolumun hemen öncesinde, hat üzerinde temizlenmelidir.
7. Tüm dolum işlemi boyunca, dolum noktasındaki süspansiyonun tekdüze oluşunu sağlayacak önlemler alınmalıdır.
8. İki kademeli dolum prosesi kullanıldığında, doğru bileşimde bir ürün elde etmek amacıyla, her iki dolum kademesinde de, doğru ağırlıkta dolum yapılması gereklidir. Bu amaçla, her safhada % 100 ağırlık kontrolü yapılması önerilir.
9. Dolum sırasında, istenmeyen sızıntıların (kaçakların) olmadığı kontrol edilmelidir. Sızıntı testleri, mikrobiyal bulaşmaya veya artık neme neden olmayacak şekilde yapılmalıdır.

EK-9

BİLGİSAYARLI SİSTEMLER

Prensip

Bilgisayarlı sistemlerin, depolama, dağıtım ve kalite kontrol dahil imalat sistemlerinde devreye girmesi, bu kılavuzun başka bölümlerinde verilen prensiplerin dikkate alınması gerekliliğini değiştirmez. Bilgisayarlı bir sistem manuel bir operasyonun yerini aldığı anda ürün kalitesinde ve kalite güvencesinde bir azalmaya neden olmamalıdır. Operatörlerin işleme katılımının azaltılmasına bağlı olarak, önceki sistemin uğrayacağı kayıplara ilişkin ortaya çıkabilecek riskler dikkate alınmalıdır.

Personel

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

Validasyon

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

Sistem

3. Ekipmanın, dış etmenlerin sistemi etkileyemeyeceği, uygun koşullarda bir ortama yerleştirilmesine dikkat edilmelidir.
4. Sistemin detaylı ve yazılı bir açıklaması, uygulanabilir hallerde şemasını da ihtiva edecek şekilde hazırlanmalı ve bu açıklama güncel tutulmalıdır. Bu açıklama, prensipleri, amaçları emniyet önlemlerini, sistemin kapsamını, bilgisayarın kullanılış yolunun temel özelliklerini ve diğer sistemler ve prosedürler ile birbirlerini nasıl etkilediğini kapsamalıdır.
5. Yazılım, bir bilgisayar sisteminin kritik bir parçasıdır. Böyle bir yazılımın kullanıcısı olan kişi, yazılımın bir “kalite güvence sistemine” uygun olarak hazırlandığından emin olmak için gerekli önlemleri almalıdır.
6. Uygulanabilir hallerde, sistemde verilerin doğru bir şekilde girişini ve doğru biçimde işlenmesini denetlemek amacıyla yerleştirilmiş dahili kontroller mevcut olmalıdır.
7. Bilgisayar kullanılan bir sistemin uygulanmasına başlamadan önce, sistemin arzu edilen sonuçların elde edilmesine yeterli olduğu geniş bir şekilde test edilmeli ve kanıtlanmalıdır. Bilgisayarlı sistem, bir manuel sistemin yerini alacak ise, validasyonun ve test etmenin bir parçası olarak, bir süre için her iki sistem paralel olarak çalıştırılmalıdır.
7. Veriler, bu işi yapmaya yetkili kişilerce girilmeli veya tamamlanmalıdır. Yetkisiz kişilerin veri girmesini engellemek amacıyla kullanılan uygun metotlar arasında, anahtarlar, giriş kartları, kişisel şifreler ve bilgisayar terminallerine ulaşımın kısıtlanması gibi yöntemler yer almaktadır. Kişisel şifrelerin değiştirilmesi dahil olmak üzere, veri girişi ve veri değiştirme için yetki verilmesi, iptali ve değiştirilmesi için belirlenmiş talimatlar bulunmalıdır. Yetkili olmayan kişilerin sisteme girmeye teşebbüs etmeleri durumunu kaydetme imkanı veren sistemlerin bulunması da dikkate alınmalıdır.
8. Kritik bir verinin elle girişi sırasında (örneğin hazırlama sırasında bir maddenin ağırlığının ve seri numarasının girilmesi gibi), gerçekleştirilen kaydın doğruluğunu kontrol edecek bir kontrol mevcut olmalıdır. Bu kontrol, ikinci bir operatör veya valide edilmiş elektronik usullerle yapılabilir.
9. Sistem, kritik verilerin girişini yapan veya bunu doğrulayan operatörlerin kimliğini kaydetmelidir. Girilmiş

verilere ekleme yapma yetkisi, sadece bu amaçla yetkilendirilmiş kişilerle sınırlandırılmalıdır. Kritik verilerin girilmesine ilişkin herhangi bir değişiklik onaylanmış olmalı ve değişiklik sebepleri kaydedilmelidir. Tüm veri girişlerini ve ilavelerini tam olarak kaydeden sistemler kurulması hususu dikkate alınmalıdır.

10. Bir sistemde veya bilgisayar programında yapılacak değişiklikler, validasyon, kontrol, onaylama ve değişikliğin uygulanması hususlarındaki açıklamaları da içeren belirlenmiş bir prosedüre bağlı kalınarak yapılmalıdır. Böyle bir değişiklik, söz konusu sistemin, değişiklikle ilgili kısmından sorumlu olan kişi ile mutabakata varılarak yapılmalı ve değişiklik kaydedilmelidir. Her belirgin değişiklik valide edilmelidir.
11. Kalite denetimi amacıyla, elektronik olarak saklanmış verilerin okunaklı basılı kopyalarını almak mümkün olmalıdır.
12. Veriler, kasıtlı olarak veya kazayla meydana gelebilecek hasarlara karşı, fiziksel veya elektronik vasıtalar ile rehberdeki 4.9 no.lu madde gereğince korunmalıdır. Saklanan verilere ulaşılabilirlik, verilerin dayanıklılığı ve doğruluğu kontrol edilmelidir. Eğer bilgisayar ekipmanında veya programlarda bir değişiklik yapılması isteniyorsa, yukarıda bahsedilen kontroller, kullanılan saklama ortamına uygulanabilir sıklıkta yapılmalıdır.
13. Veriler düzenli aralıklar ile yedekleme yapılarak korunmalıdır. Yedeklenmiş bilgi ayrı ve güvenli bir yerde, gerektiği kadar uzun sürede saklanmalıdır.
14. Herhangi bir arıza halinde de çalıştırılması gereken sistemler için uygun alternatif düzenlemeler mevcut olmalıdır. Alternatif düzenlemelerin hizmete girmesi için gereken süre, bu düzenlemelerin olası kullanım aciliyetine bağlı olmalıdır. Örneğin, bir geri çekmeyi mümkün kılacak gerekli bilgiler, kısa bir süre içerisinde sağlanabilmelidir.
15. Sistemin bozulması veya arızalanması halinde izlenecek prosedürler belirlenmiş ve valide edilmiş olmalıdır. Herhangi bir arıza ve yapılan düzeltici işlemler kaydedilmelidir.
16. Hataları kaydeden, analiz eden ve düzeltici işlemlerin yapılmasına imkan veren bir prosedür hazırlanmalıdır
17. Eğer bilgisayar hizmetleri bir dış firma tarafından veriliyorsa, bu dış firmanın sorumlulukları hakkında açık ifadelerin yer aldığı resmi bir anlaşma yapılmalıdır (Bakınız Bölüm 7).
18. Eğer bir serinin satışı veya dağıtımı için seri serbest bırakması bilgisayarlı bir sistem kullanılarak yapılıyorsa, bu sistem sadece mesul müdürün serileri serbest bırakmasına imkan vermeli ve serileri serbest bırakan kişinin kimliği açık şekilde tanımlanmalı, kaydedilmelidir.

EK -10

FARMASÖTİK ÜRÜNLERİN İMALATINDA İYONLAŞTIRICI RADYASYONUNUN KULLANIMI

Prensip

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

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

Gamma Radyasyonu

İki değişik işlem modeli uygulanabilir:

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

Elektron Radyasyonu

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

Sorumluluklar

1. Radyasyon ile muamele, ilaç üreticisi veya radyasyon tesisi operatörü tarafından kontrat altında (bir ‘Fason İmalatçı’) yürütülebilir. Her ikisi de uygun “Üretim Yeri İzin Belgesi” sahibi olmalıdır.
2. İlaç imalatçısı, radyasyon hedeflerine erişilmesi de dahil olmak üzere, ürünün kalite sorumluluğunu taşır. Radyasyon tesisi operatörü, imalatçı tarafından istenilen radyasyon dozunun ışınlama kabına (örneğin; ürünlerin ışınladığı en dış kap) verildiğinden emin olunmasının sorumluluğunu taşır.
3. Geçerliliği kanıtlanmış limitleri de dahil olmak üzere, ürün için gerekli doz ruhsatname dosyasında belirtilmelidir.

Dozimetri (Radyasyon Ölçümlemesi)

4. Dozimetri, absorbe edilen dozun, dozimetreler kullanılarak ölçülmesi şeklinde tanımlanır. Tekniğin anlaşılması ve doğru kullanılması, validasyon, devreye alma ve prosesin kontrolü için esastır.
5. Rutin dozimetrelerin her serisinin kalibrasyonu, ulusal veya uluslararası 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 dahil olmak üzere beklenen hataların sebepleri hesaba alınmalıdır.
8. Dozimetrelerin absorbansındaki değişikliği ölçmek için kullanılan aletin dalga boyu ve onların kalınlığını

ölçmek için kullanılan alet, stabilitesine, amaç ve kullanım esasına göre tesbit edilmiş aralıklarla düzenli kalibrasyon kontrollerine tabi olmalıdır.

Proses Validasyonu

9. Validasyon, prosesin (örneğin absorbe edilmesi hedeflenmiş dozun ürüne verilmesinin), beklenen sonuçlara ulaşılacağına ispat edilmesi faaliyetidir.
10. Validasyon kapsamında, ürünle birlikte belirli bir yerleşim düzeninde paketlenmiş ışınlama kabındaki absorbe edilen doz dağılımını gösterecek doz haritalaması da yer almalıdır.
11. Bir radyasyon proses spesifikasyonu en azından aşağıdakileri ihtiva etmelidir:
 - 11.1. Ürün ambalajının detayları
 - 11.2. Işınlama kabı içinde ürün yükleme modeli (leri). Ürünler karışımının ışınlama kabında birbirinden farklı ürünlerin bulunmasına izin verildiği zaman, yoğun üründe hiç bir şekilde düşük dozlamamanın olmaması veya diğer ürünlerin yoğun ürün tarafından hiç bir gölgelemeye maruz kalmaması için özen gösterilmesi gerekir. Her karışık ürün düzenlemesi, belirlenmiş ve valide edilmiş olmalıdır.
 - 11.3. Işınlama kaplarının kaynak etrafına yükleme modeli (seri modelinde) veya hücre içinden geçiş yolu (devamlı modelde).
 - 11.4. Üründe absorbe olmuş dozun en yüksek ve en düşük limitleri (ilişkilendirilmiş olan rutin dozimetri).
 - 11.5. Işınlama kabına absorbe olmuş dozun en yüksek ve en düşük limitleri ve bu absorbe edilmiş dozu izlemek için ilişkili rutin dozimetre
 - 11.6. Doz oranı, doza maruz kalmanın maksimum zamanı, doza maruz 'bırakılma sayısı v.s, dahil diğer proses parametreleri.
Işınlama bir kontrat altında sağlandığında; ışınlama proses spesifikasyonundan en az (d) ve (e) maddeleri kontratın bir bölümünü teşkil etmelidir.

Tesisin Devreye Alınması

Genel

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

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

13. Devreye alma aşağıdaki unsurları ihtiva etmelidir.

- 13.1. Tasarım
- 13.2. Doz haritalaması
- 13.3. Dokümantasyon
- 13.4. ekrar devreye alı için gerekler

Gamma Işınlayıcılar

Dizayn:

14. Tasarım Işınlayıcının içinde herhangi bir spesifik noktadaki bir ışınlama kabının belli bir bölümü tarafından absorblanan doz başlıca aşağıdaki faktörlere dayanır:
 - 14.1. Kaynağın aktivitesi ve geometrisi.
 - 14.2. Kabın kaynağa olan mesafesi.
 - 14.3. Zaman ayarlayıcı veya taşıyıcı band hızı tarafından kontrol edilen ışınlama süresi.
 - 14.4. Kaynak ile kabın belli bir parçası arasındaki, diğer ürünler de dahil, materyalin yapısı ve yoğunluğu.
15. Absorblanan total doz ayrıca, devamlı ışınlayıcı içinden kapların geçtiği yola, veya seri ışınlayıcılar içinde yükleme şekline ve etkide bırakılma devrelerinin sayısına bağlıdır.
16. Sabit geçiş yolu olan devamlı ışınlayıcılar veya sabit yükleme şekli olan seri ışınlayıcılar ve belirli bir kaynak gücü ve ürün tipi için operatör tarafından kontrol edilen kilit parametre, taşıyıcı band hızı ve zaman ayarıdır.

Doz Haritalaması:

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

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

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

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

19. Bu işlemin sonuçları, belirlenmiş fabrika parametreleri, ürün yoğunluğu ve yükleme şekli için üründe ve kabin 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 ışınlama kabının rutin izleme pozisyonuna yerleştirilmesi tavsiye edilir. Dozun gözlemlenen değerleri, tekrarlanmış ölçümlerin sapmalarından da tahmin edilebileceği gibi, tesadüfi belirsizlikler taşıyabilecekler.
21. Rutin dozimetrelerle ölçülen gözlemlenen en düşük doz, tüm ışınlama kaplarının gereken en düşük dozu aldıklarından emin olunması için, kullanılan rutin dozimetrenin tesadüfi değişkenliği hakkındaki bilgilere göre ayarlanacaktır.
22. Doz haritalaması esnasında, ışınlayıcının parametreleri sabit tutulmalı, izlenmeli ve kaydedilmelidir. Kayıtlar, dozimetri sonuçları ve meydana getirilen diğer kayıtlarla beraber saklanmalıdır.

Elektron Işın Işınlayıcıları

Tasarım

23. Işınlanan ürünün belirli bir bölümü tarafından absorblanan doz birinci derecede aşağıdaki faktörlere bağlıdır.
- 23.1. Işının karakteristiği; Bunlar; elektron enerjisi, ortalama ışın akımı, tarama genişliği ve tarama tekdüzeliğidir.
- 23.2. Taşıyıcı bandın hızı.
- 23.3. Ürün bileşimi ve yoğunluğu.
- 23.4. Çıkış penceresi ile ürünün belirli bölümü arasındaki materyalin bileşimi, yoğunluğu ve kalınlığı.
- 9.1. 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 yenleştirilmelidir.
26. 18’den 21’inci maddeye kadar da atıf yapılmalıdır.

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, ışınlama kabına doz dağılımını etkileyecek bir değişiklik varsa (örneğin; kaynak kalemlerin değişimi) devreye alma tekrarlanmalıdır. Tekrar devreye almanın boyutu, ışınlayıcıdaki

değişikliğin boyutuna veya yer alan yükteki değişikliğin boyutuna bağlıdır. Şüphe halinde tekrar devreye alma işlemi yapılmalıdır.

Tesisler

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

İşleme Alma

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

Gamma Işınlayıcılar

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

Elektron Işın Işınlayıcıları

40. Her kap üzerine bir dozimetre yerleştirilmelidir.
41. Ortalama ışınlama 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. Işınlama 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.

Mikrobiyolojik İzleme

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

EK -11

ARAŞTIRMA ÜRÜNÜNÜN / ÜRÜNLERİNİN ÜRETİMİ

Prensip

Araştırma ürünü/ürünleri, İyi İmalat Uygulamalarına uygun olarak üretilmelidir. Ürünün geliştirilmesi safhalarına uygun şekilde, ilgili yerlerde diğer kılavuzlar da dikkate alınmalıdır. Uygulamaların, sürece dair bilgi arttıkça değiştirilmeye açık şekilde esnek ve ürünün geliştirilmesi safhalarına uygun olması gerekir.

Klinik araştırmalarda, gönüllüler için ilave riskler bulunabilir. İİU'nun (İyi İmalat Uygulamaları) araştırma ürünü/ürünlerinde kullanılmasındaki amaç, araştırmalardaki gönüllülerin riske atılmamasının ve klinik araştırma sonuçlarının, tatmin edici olmayan bir imalattan kaynaklanan yetersiz güvenilirlik, kalite veya etkililikten etkilenmemesini temin etmektir. Eşit derecede aynı veya farklı klinik araştırmalarda kullanılan araştırma ürününün serileri arasında tutarlılık bulunması ile araştırma ürününün geliştirilmesi esnasındaki değişikliklerin yeterli şekilde belgelendirilmesi ve gerekçelerinin gösterilmesinin temini amaçlanmıştır.

Rutin işlemlerin olmaması, klinik araştırma tasarımlarının ve akabindeki ambalaj tasarımlarının çeşitliliği, sıklıkla randomizasyon ve körleme gereksinimi ile ürünlerin çapraz-kontaminasyon ve karışma riskinin artması sebepleriyle, araştırma ürünlerinin imalatı, pazarlanan ürünlere kıyasla daha karmaşıktır. Ayrıca, ürünün etkisi ve toksisitesi hakkında eksik bilgiler ile sürecin tamamı onaylanmamış olabilir veya yeniden ambalajlanan ya da bir şekilde değiştirilen pazarlanmış ürünler kullanılabilir.

Yukarıdaki zorluklar sebebiyle, İİU'yu araştırma ürünlerine uygulayabilen eğitimli personel gereklidir. Bu klinik araştırmanın destekleyicisi ile iyi bir işbirliğini gerektirir. İlgili mevzuat gereğince destekleyici; klinik araştırmalardaki, araştırma ürünlerinin kalitesinden sorumludur. Üretim sırasında artan karmaşık yapı etkin bir kalite sistemi gerektirir.

Bu ek, klinik araştırma malzemelerinin siparişi, nakli, iade edilmesi ile ilgili bilgileri içerir. Bu haliyle İyi Klinik Uygulamalar kılavuzu ile bütünleşir ve onu tamamlar.

Sözlük

Körleme / Maskeleye

Araştırmada yer alan araştırmacı, gönüllü veya izleyici gibi bir veya birden çok tarafın verilen tedaviler hakkında bilgilendirilmediği bir yöntemdir. Tek körleme, genellikle gönüllünün/gönüllülerin bilgilendirilmesi, çift körleme ise gönüllü(ler), araştırmacı(lar), izleyici ve bazı durumlarda veri analisti/analistlerinin verilen tedavi(ler) hakkında bilgilendirilmesini ifade etmektedir.

Klinik Araştırma

Bir veya birden fazla merkezde, araştırma ürününün/ürünlerinin klinik, farmakolojik ve /veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak veya doğrulamak ve/veya araştırma ürününün/ürünlerinin güvenliği ve /veya etkililiğini teyit etmek, bunların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını incelemek üzere gönüllüler üzerinde yapılan araştırmadır. İnsanlar üzerinde yapılan ilaç klinik araştırmaları, ilaç dışı klinik araştırmalar, tıbbi cihazlarla yapılan klinik araştırmalar ve yeni bir cerrahi yöntem kullanılarak yapılan klinik araştırmalar gibi her türlü klinik araştırma bu kapsamda değerlendirilir.

Karşılaştırma Ürünü

Klinik araştırmada referans olarak kullanılan ruhsatlı/ruhsatlandırılmamış ürün veya plasebodur.

Araştırma Ürünü

Klinik araştırmada test edilen veya referans olarak kullanılan herhangi bir etkin maddenin farmasötik formu veya plasebodur. Buna ruhsatlandırılmış bir ürünün onaylanmış formundan farklı şekilde kullanılan veya birleştirilen

(formüle edilmiş veya ambalajlanmış) veya onaylanmış bir endikasyon için kullanılan veya onaylanmış bir kullanımla ilgili olarak daha fazla bilgi elde etmek amacıyla kullanılan ürünler de dahildir.

Birincil Paketleme (Immediate packaging)

Araştırma ürünü ile etkileşimi olan kap veya diğer ambalaj materyalinin acil olarak paketlenmesi.

Sorumlu Araştırmacı

Klinik çalışmanın araştırma merkezinde yapılmasından sorumlu kişidir. Eğer araştırma bir ekip tarafından yürütülüyorsa sorumlu araştırmacı bu ekibin liderliği sorumluluğunu üstlenir ve baş araştırmacı olarak da tanımlanabilir.

Araştırma Ürünlerinin İmalatçısı / İthalatçısı

İmalat/ithalat yetkisine sahip ve Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe göre gerekli izni alan kişidir.

Sipariş

Araştırma ürününün ya da ürünlerinin belli bir sayıdaki birimini proses, ambalajlama ve/veya sevk etme talimatıdır.

Dış Ambalaj

Birincil kabın içine konduğu ambalajdır.

Birincil Ambalaj

Araştırma ürünü ile direk temas eden kap ya da diğer ambalaj şekilleridir.

Ürün Spesifikasyon Dosyası

Araştırma ürününün işlenmesi, ambalajlanması, kalite kontrol testleri, serisinin serbest bırakılması ve sevkiyatlarına dair ayrıntılı, yazılı talimatların taslağını hazırlamak üzere gerekli tüm bilgileri içeren veya bunları içeren dosyalara atıfta bulunan bir referans dosyasıdır.

Randomizasyon (Rastgele Yerleştirme)

Yanlılığı (biası) azaltmak amacıyla, gönüllülerin tedavi veya kontrol gruplarına dağıtılmasının şansa göre yapılması işlemidir.

Randomizasyon Kodu

Randomizasyon süreci ile her bir gönüllü için tayin edilen tedavinin tanımlandığı bir listedir.

Sevkiyat

Klinik araştırmalar için sipariş edilen araştırma ürünlerinin sevkiyat için ambalajlanması ve gönderilmesi işlemidir.

Destekleyici

Bir klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluşu; araştırmanın destekleyicisi yoksa çok merkezli klinik araştırmalarda araştırma koordinatörünü, münferit araştırmalarda ise sorumlu araştırmacıyı ifade eder.

KALİTE YÖNETİMİ

1. İmalatçı ya da ithalatçı tarafından tasarlanan, oluşturulan ve doğrulanan kalite sistemi, araştırma ürünleri bakımından geçerli İİU ilkeleri ve kılavuzları dikkate alınarak yazılı usuller halinde tanımlanıp destekleyiciye verilmelidir.
2. Ürün spesifikasyonları ile imalat talimatları, geliştirme esnasında değiştirilebilir ama değişiklikler üzerinde tam kontrol ve takip edilebilirlik muhafaza edilmelidir.

PERSONEL

3. Araştırma ürünleriyle ilgili tüm personel, o ürün tiplerine özgü gereklilikler üzerine uygun şekilde eğitilmiş olmalıdır.
4. Mesul müdür, özellikle sistemlerin mevcudiyetini teminden sorumlu olmalıdır ve dolayısıyla farmasötik geliştirme ve klinik araştırma süreçleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmalıdır. Mesul Müdür için, araştırma ürünlerinin sertifikalandırılmasına ilişkin rehberlik, 38 ile 40. paragraflarda sağlanmıştır.

TESİSLER VE EKİPMAN

5. 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.

Temizleme çözültisinin seçimine dair bir karar verirken, ürünün çözünürlüğü hesaba katılmalıdır.

DOKÜMANTASYON

Spesifikasyonlar ve Talimatlar

6. Spesifikasyonlar (başlangıç malzemeleri, birincil ambalaj malzemeleri, ara, bulk ve nihai ürünler için), imalat formülleri ile işlem ve ambalajlama talimatları, mevcut bilgi seviyesine göre olabildiğince kapsamlı olmalıdır. Geliştirme esnasında periyodik olarak yeniden değerlendirilmeli ve gerektiğinde güncellenmelidir. Her yeni sürüm, en son verileri, kullanılan mevcut teknolojiyi, yasal gereklilikleri ve farmakope gerekliliklerini dikkate almalıdır ve bir önceki belgeyi izlemeye olanak vermelidir. Her bir değişiklik, stabilite ve biyoeşdeğerlik gibi ürün kalitesi üzerindeki tüm tesirlere değinen, yazılı bir usüle uygun olarak gerçekleştirilmelidir.
7. Değişiklik gerekçeleri kaydedilmelidir ve bir değişikliğin ürün kalitesi ile devam eden herhangi bir klinik araştırma üzerindeki neticeleri araştırılmalıdır ve belgelenmelidir.

Sipariş

8. Sipariş, belirli sayıdaki birimin işlenmesini ve/veya ambalajlanmasını ve/veya sevk edilmesini talep etmelidir ve imalatçıya destekleyici tarafından ya da onun adına verilmelidir. Belirsizlikten kaçınmak amacıyla, yazılı (ama elektronik araçlarla da iletilebilir) ve kesin olmalıdır. Resmi olarak yetkilendirilmiş olmalı ve ürün spesifikasyon dosyası ve ilgili klinik araştırma protokolüne uygun hallerde atıfta bulunmalıdır.

Ürün Spesifikasyon Dosyası

9. Ürünün geliştirilme süreci ilerledikçe, ürün spesifikasyon dosyası, daha önceki sürümleri uygun şekilde izleyebilmeyi temin edecek biçimde, sürekli güncellenmelidir. Aşağıdaki belgeleri içermelidir ya da bunlara atıfta bulunmalıdır:

- 9.1. Başlangıç malzemeleri, ambalajlama malzemeleri, ara, bulk ve bitmiş ürünlerin spesifikasyonları ile analitik yöntemleri.
- 9.2. İmalat yöntemleri.
- 9.3. İnproses test ve yöntemler.
- 9.4. Onaylı etiketin bir kopyası.
- 9.5. Gerekli olduğunda, ilgili klinik araştırma protokolleri ile randomizasyon kodları.
- 9.6. Gerekli olduğunda, ilgili teknik anlaşmalar.
- 9.7. Stabilitate verileri.
- 9.8. Depolama ve sevkiyat şartları.

Yukarıdaki listenin münhasır ya da etraflı olması amaçlanmamaktadır. Ürüne ve geliştirme safhasına bağlı olarak içeriği değişiklik gösterecektir. Bilgiler, mesul müdürün, belirli bir serinin sertifikasyona uygunluğunu ve piyasaya çıkarılmasını değerlendirmesinde temel teşkil etmelidir ve dolayısıyla bu kimsenin erişimine açık olmalıdır. Farklı imalat kademelerinin, farklı mesul müdürlerin sorumluluğu altında, farklı mahallerde yürütülmesi halinde, ilgili mahallerdeki faaliyetlere ilişkin bilgilerle sınırlı, farklı dosyaların tutulması kabul edilebilir.

İMALAT FORMÜLLERİ ve İŞLEM TALİMATLARI

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 imalatla 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 TALİMATLARI

12. Araştırma ürünleri normalde, klinik araştırmaya dahil edilen her bir gönüllü için bireysel bir şekilde ambalajlanır. Kalite kontrolün gerçekleştirilmesi için gerekli birimler ile muhafaza edilecek herhangi bir şahit numune de dahil olacak şekilde, ambalajlanacak birim sayısı, ambalajlama işleminin başlangıcından önce belirlenmelidir. Gereken her bir ürünün doğru miktarının, her işlem safhası için hesaplanmış olduğunu temin etmek amacıyla, yeterli bir mutabakat sağlanmalıdır.

Seri, İşlem, Test Etme ve Ambalajlama Kayıtları

13. Operasyon dizisinin tam olarak tespit edilebilmesi için seri kayıtları yeterli ayrıntıları barındıracak şekilde tutulmalıdır. Bu kayıtlar, kullanılan usullerin haklılığını gösteren, ilgili tüm bilgiler ile yapılan tüm değişiklikleri içermelidir. Ürün hakkındaki bilgileri arttırmalıdır ve imalat işlemlerini geliştirmelidir.
14. Seri imalat kayıtları araştırma ürünleri son kullanma tarihinden itibaren bir yıl ve seri serbest bırakılma tarihinden itibaren en az beş yıl süreyle saklanmalıdır.

ÜRETİM

Ambalaj Malzemeleri

15. Spesifikasyon ve kalite kontrol denetimleri, ambalaj malzemelerinin farklı serileri arasındaki görünüm değişikliklerinden dolayı kasıtsız olarak körlemenin kalkmasını engellemek için tedbirler içermelidir.

İmalat Operasyonları

16. Prosesi kontrol etmek için öncelikle inproses kontroller ve kritik parametreler geliştirme esnasında tanımlanmalıdır. Geçici üretim parametreleri ile inproses kontroller daha önceki geliştirme çalışmalarındakiler dahil olmak üzere önceki deneyimlerden yararlanabilir. Gerekli talimatların formüle edilmesi ve bunların üretimde elde edilen deneyime sürekli olarak uyarlanması için kilit konumdaki personelden dikkat ve itina göstermesi istenir. Tanımlanan ve kontrol edilen parametreler, o zamandaki mevcut bilgilere dayanılarak savunulabilir olmalıdır.

17. Araştırma ürünlerinin üretim süreçlerinin, rutin üretim için gerekli ölçüde valide edilmesi beklenmemektedir. Ancak tesisler ve ekipmanın valide edilmesi beklenmektedir. Steril ürünler için, sterilizasyon sürecinin valide edilmesi, ruhsat verilmiş ürünlerinkiyle aynı standartta olmalıdır. İlgili kılavuzlarda belirtilen bilimsel ilkeler ve teknikler takip edilerek biyoteknolojik olarak türetilen ürünlerin güvenilirliğini temin için, benzer şekilde, gerektiğinde, virüslerin ve biyolojik kökenli diğer katışıklardan etkisizleştirilmesi / giderilmesi de anlatılmalıdır.
18. Aseptik süreçlerin valide edilmesi, seri büyüklüğü az ise özel sorunlar arz eder; bu hallerde, doldurulan birim sayısı, üretimde doldurulan azami sayıya eşit olabilir. Uygulanabilir ve sürecin başka yollarla simüle edilmesiyle tutarlı ise, elde edilen sonuçlara daha fazla güvenebilmek için, daha fazla sayıdaki birim bu vasıtalarla doldurulmalıdır. Doldurma ve kapatma ekseriyetle sterilit açısından büyük sorunlar arz eden manuel 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, biyoyararlılık).
20. Karşılaştırma ürününün orijinal ambalajında belirtilen son kullanma tarihi, ürünün, eşit derecede koruma sağlamayan veya ürüne uygun olmayan farklı bir kapta yeniden ambalajlandığı durumlarda geçerli olmayabilir. Ürünün niteliği, kabın özellikleri ve nesnenin tabi olacağı saklama koşulları hesaba katılarak, destekleyici tarafından veya onun adına, uygun bir kullanım tarihi belirlenmelidir. Böylesi bir tarihin geçerliliği gösterilmeli ve bu tarih orijinal ambalajdaki son kullanma tarihinden geç olmamalıdır. Son kullanma tarihi ile klinik araştırma süresi arasında uyumluluk bulunmalıdır.

Körleme İşlemleri

21. Ürünlerin körlendiği hallerde, körleme işleminden önce ürünlerin seri numaraları da dahil olmak üzere, gerektiğinde “körlenmiş” ürünlerin tanımlanmasına olanak verecek şekilde, körleme işleminin başarılmış ve muhafaza ediliyor olmasını temin edecek sistemlerin mevcut olduğundan emin olunmalıdır. Bir acil durumda ürünün hızla tanımlanması da mümkün olmalıdır.

Randomizasyon Kodu

22. Usuller, araştırma ürünlerin ambalajlanmasında kullanılan tüm randomizasyon kodlarının meydana getirilmesini, güvenilirliğini, dağıtımını, işlenmesini, muhafaza edilmesini ve kod-çözme mekanizmalarını tarif etmelidir. Uygun kayıtlar saklanmalıdır.

Ambalaj

23. Araştırma ürünlerinin ambalajlanması sırasında, farklı ürünleri aynı zamanda aynı ambalajlama hattında işlemek gerekebilir. Ürünlerin karışma riski, uygun yöntemler ve/veya uygun şekilde modifiye edilmiş teçhizatın kullanılması ve ilgili personel eğitimi ile asgariye indirilmelidir.
24. Araştırma ürünlerinin ambalajlanmasının ve etiketlenmesinin, pazarlanan ürünlere nazaran daha karmaşık ve (tespiti daha zor) hatalara açık olması, bilhassa benzeri görünüme sahip “körlenmiş” ürünler kullanıldığında muhtemeldir. Etiket mutabakatı, hat temizliği, in proses kontroller, eğitilmiş personel tarafından yapılacak kontroller gibi yanlış etiketlemeye karşı önlemler uygun biçimde yoğunlaştırılmalıdır.
25. Ambalajlama, araştırma ürünün, nakliyat ve ara noktalarda depolanması esnasında iyi durumda kalmasını temin etmelidir. Dış ambalajın nakliyat esnasında herhangi bir şekilde açılması veya tahrip edilmesi hemen fark edilmelidir.

Etiketleme

26. Tablo 1 aşağıdaki 26 ila 30. Maddelerin içeriğini özetler. Etiketleme ile araştırılmakta olan tıbbi ürünlere yönelik, kullanıcıların korunmalarını ve takiplerini, ürünün ve araştırmanın tanımlanmasını ve araştırılmakta olan tıbbi ürünün doğru kullanımını sağlayan bir yöntem yürütülmez. Aşağıdaki bilgiler yokluğuna haklı bir sebep gösterilmedikçe(örn;elektronik randomizasyon sistemi kullanımı gibi) etiketler üzerine konmalıdır:

- 26.1. Destekleyicinin, sözleşmeli araştırma kurumunun, sorumlu araştırmacının ismi, adresi ve telefon numarası (ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırma üzerine temas kurulacak esas kişi);
- 26.2. farmasötik dozaj biçimi, kullanım yolu, dozaj birimi miktarı ile açık araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve güç/etkililik;
- 26.3. içeriğini ve ambalajlama işlemini tanımlamak için seri ve/veya kod numarası;
- 26.4. şayet başka bir yerde açıklanmamışsa, araştırmanın, araştırma merkezinin, sorumlu araştırmacının ve destekleyicinin tespitine imkan veren bir araştırma referans kodu;
- 26.5. gönüllü kimlik numarası/tedavi numarası ile ilgili yerlerde vizite numarası;
- 26.6. sorumlu araştırmacının ismi (eğer (a) veya (d) kısmına dahil edilmemişse);
- 26.7. kullanma talimatları (gönüllü veya ürünü kullanan kişiye hitap eden bir kitapçık ya da diğer açıklayıcı bir belgeye atıfta bulunulabilir);
- 26.8. Sadece klinik araştırma kullanımı içindir" ibaresi ya da benzeri bir ibare;
- 26.9. saklama koşulları;
- 26.10. ay/yıl biçiminde ve herhangi bir belirsizlikten kaçınır şekilde, kullanım süresi (hangisi uygunsa; kullanılabileceği tarih, son kullanma tarihi, ya da yeniden test tarihi);
27. Gönüllüye bu ayrıntıları sağlayan bir kitapçık ya da kart ile bunları her zaman yanında bulundurması talimatı verilen durumlarda, ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırma ihtiyacı hakkında bilgi verebilecek esas kişinin adresi ve telefon numarasının etiket üzerinde görünmesi gerekmez.
28. Özellikler, araştırma ürününün kullanılacağı ülkenin resmi dil(ler)inde olmalıdır. Madde 26'da sıralanan özellikler hem birincil ambalajda hem de dış ambalajda görünmelidir (Madde 29 ve 30'da belirtilen durumlarda birincil ambalajlar hariç). Birincil ambalaj ve dış ambalaj üzerindeki etiketin içeriğine dair gereklilikler tablo 1'de özetlenmiştir. Diğer diller de dahil edilebilir.
29. Ürün, gönüllüye ya da ilacı kullanacak kişiye, birlikte saklanması amaçlanan dış ambalajıyla beraber birincil bir ambalaj içinde verildiğinde ve dış ambalajda 26. maddede sıralanan özellikler bulunuyorsa, birincil ambalajın (veya birincil ambalajı içeren mühürlü tüm dozaj aletlerinin) etiketine aşağıdaki bilgiler dahil edilecektir:
 - 29.1. Destekleyici, sözleşmeli araştırma kurumunun ya da sorumlu araştırmacının ismi;
 - 29.2. farmasötik dozaj biçimi, kullanım yolu (ağızdan alınan katı doz biçimleri için bu çıkarılabilir), dozaj birimi miktarı ile açık araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve güç/etkililik;
 - 29.3. içeriğini ve ambalajlama işlemini tanımlamak için seri ve/veya kod numarası;
 - 29.4. şayet başka bir yerde açıklanmamışsa, araştırmanın, araştırma merkezinin, sorumlu araştırmacının ve destekleyicinin tespitine imkan veren bir araştırma referans kodu;
 - 29.5. gönüllü kimlik numarası/tedavi numarası ile ilgili yerlerde vizite 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:
 - 30.1. sponsorun, sözleşmeli araştırma kurumunun ya da sorumlu araştırmacının ismi;
 - 30.2. kullanım yolu (ağızdan alınan katı doz biçimleri için bu çıkarılabilir) ile açık araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve güç/etkililik;
 - 30.3. içeriğini ve ambalajlama işlemini tanımlamak için seri ve/veya kod numarası; şayet başka bir yerde açıklanmamışsa, araştırmanın, merkezin, sorumlu araştırmacının adı
 - 30.4. araştırmacının ve destekleyicinin tespitine imkan veren bir araştırma referans kodu;
 - 30.5. gönüllü kimlik numarası/tedavi numarası ile ilgili yerlerde vizite numarası.
31. Yukarıda bahsedilen belirli bilgileri netleştirmek için, semboller ve açıklamalı resimler eklenebilir. Ek bilgilere, uyarılara ve/veya kullanım talimatlarına da yer verilebilir.
32. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte belirtilen niteliklere sahip klinik araştırmalarda, aşağıdaki özellikler orijinal kap'a ilave edilmelidir ama orijinal etiketi kapamamalıdır:
 - 32.1. destekleyicinin, sözleşmeli araştırma kurumunun ya da sorumlu araştırmacının ismi;
 - 32.2. araştırma merkezinin, sorumlu araştırmacının ve gönüllünün tespitine imkan veren bir araştırma referans kodu.
33. Kullanım tarihini değiştirmek gerekirse, araştırma ürünü üzerine ilave bir etiket yapıştırılmalıdır. Bu ilave etiket, yeni kullanım tarihini belirterek seri numarasını da tekrar etmelidir. Eski kullanım tarihi üzerine konabilir ama kalite kontrol sebeplerinden ötürü, orijinal seri numarası üzerine konamaz. İlave etiketleme

işlemi üretim yerindeki yetkilendirilmiş kişi tarafından yapılmalıdır buna rağmen geçerli gerekçeler gösterildiği takdirde bu işlem araştırma merkezindeki klinik araştırma eczacısı veya sorumlu araştırmacının gözetimi altında yapılmalıdır eğer bu mümkün değil ise bu konuda uygun olarak eğitilmiş olan klinik araştırma izleyicisi bu ilave etiketlemeyi yapabilir

Bu ilave etiketleme, İİU prensiplerine ve standart uygulama yöntemlerine uygun olarak yapılmalı, hem araştırma dosyasında hem de seri kayıtlarında düzgün biçimde belgelenmelidir.

Kalite 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 kontrolü, Ürün Spesifikasyon Dosyası ile Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak ifa edilmelidir. Körlemenin etkililiği doğrulanmalıdır ve kaydedilmelidir.
36. Körlenen ürün de dahil, tetkike tabi tıbbi ürünün her bir serisinden numuneler, araştırma ürünleri son kullanma tarihinden itibaren bir yıl süre ile saklanmalıdır.
37. Tutarsız araştırma sonuçlarının soruşturulması halinde ve soruşturmanın bir parçası olarak ürünün kimliğinin teyidine imkan vermek üzere, klinik raporun hazırlanmasına dek, her bir ambalajlama serisi/deneme süresinden numunelerin saklanmasına özen gösterilmelidir.

Serilerin Serbest Bırakılması

38. Araştırma ürünlerin serbest bırakılması Mesul Müdürün sorumluluğundadır.
39. Ülkemiz ve diğer ülkelerde imal edilmiş araştırma ürünleri İİU ilkelerini karşılaması gerekir.
40. Her bir seri, sertifikasyon için değerlendirilirken, serbest bırakılmadan önce aşağıdaki uygunluklar aranır:
Ürün spesifikasyon dosyasına uygunluğu gösteren kontrol raporları, in proses test raporları ve piyasaya sunma 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.
 - 40.1. Üretim koşulları;
 - 40.2. Tesislerin, süreçlerin ve yöntemlerin validasyon durumu;
 - 40.3. Mamul paketlerin incelemesi;
 - 40.4. İlgili yerlerde, ithalattan sonra ifa edilmiş herhangi bir tahlilin ya da testin sonuçları;
 - 40.5. Stabilitate raporları;
 - 40.6. Saklama ve sevkiyat koşullarının kaynağı ve tasdiki;
 - 40.7. İmalatçının kalite sistemine dair denetim raporları;
 - 40.8. İmalatçının araştırma ürünleri ya da karşılaştırma ürünlerinin ihracat için imalatına, ihraç ülkesindeki uygun makamların yetki verdiği onaylayan belgeler;
 - 40.9. İlgili yerlerde, pazarlama yetkisini düzenleyen gereklilikler, tatbik edilebilir İİU standartları ile İİU'ne uygunluğa dair herhangi bir resmi tasdik;
 - 40.10. Mesul Müdürün, serinin kalitesine ilişkinliğinden haberdar olduğu diğer tüm etkenler.
41. Yukarıdaki unsurların ilişkili olup olmadığını ürünün menşei ülkesi, imalatçı, ürünün pazarlanmış statüsü (ruhsatlı mı, değil mi?; AB dahilinde mi yoksa AB üyesi olmayan bir ülke dahilinde mi?) ile geliştirme süreci gibi etkenler belirler.

Destekleyici, Mesul Müdürün seriyi sertifikalandırırken hesaba kattığı unsurların, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik gereğince sunduğu bilgilerle tutarlı olmasını temin etmelidir.

42. Ambalajlama ve etiketleme işlemi araştırma merkezinde yapılması gerekiyor ise, klinik araştırma eczacısı veya sorumlu araştırmacının gözetimi altında yapılabilir bu durumda mesul müdürün işlemi sertifikalandırması gerekmez. Nihai olarak destekleyici bu işlemlerin İİU prensiplerine uygun olarak yapılmasından ve kayıt altına alınmasından sorumludur bu tür durumlarda mesul müdürden gerekli bilgi ve tavsiyeleri almalıdır

Sevkiyat

43. Araştırma ürünlerinin sevkiyatı, sevkiyat emrinde destekleyici tarafından ya da onun adına verilen talimatlara göre yürütülmelidir.
44. İki aşamalı bir serbest bırakma prosedürünün tamamlanmasına dek, araştırma ürünleri destekleyicinin kontrolünde kalmalıdır: Mesul Müdür tarafından sertifikasyon; Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğe uygun olarak (Klinik bir araştırmanın başlatılması) gerekliliklerinin yerine getirilmesini takiben serbest bırakma. Destekleyici bunların, mesul müdür tarafından fiilen göz önünde bulundurulmuş ayrıntılarla tutarlı olmasını temin etmelidir. İki ibra da destekleyici tarafından ya da onun adına tutulan ilgili araştırma dosyalarına kaydedilerek bunlarda saklanmalıdır.
45. Araştırma ürünleri sorumlu araştırmacı mahalline sevk edilmeden önce, kod çözme düzenlemeleri uygun, sorumlu personele verilmelidir.
46. İmalatçı ya da ithalatçının yaptığı sevkiyatların ayrıntılı bir envanteri saklanmalıdır. Özellikle muhatabın kimliğinden bahsedilmelidir.
47. Araştırma ürünlerin bir araştırma merkezi diğerine nakli istisna olarak kalmalıdır. Bu tür nakiller standart işletme usulleriyle karşılanmalıdır. Ürünün imalatçının kontrolü dışındaki geçmişi, ürünün nakil için uygunluğunun değerlendirilmesinin bir parçası olarak, örneğin araştırma izleme raporları ve orijinal araştırma merkezi saklama koşulları kayıtları vasıtalarıyla gözden geçirilmelidir ve mesul müdürün tavsiyesine başvurulmalıdır. Ürün, gerekirse yeniden etiketlenmesi ve bir mesul müdür tarafından sertifikasyonu için imalatçıya veya yetkili diğer bir imalatçıya iade edilmelidir. Kayıtlar saklanmalı ve tam olarak izleyebilme imkanı sağlanmalıdır.

Şikayetler

48. Ürünün kalitesinden doğabilecek bir şikayete ilişkin yürütülen herhangi bir tetkikin sonuçları, imalatçı ya da ithalatçı ile destekleyici (eğer farklıysa) arasında görüşülmelidir. Araştırma, ürün geliştirme ve gönüllüler üzerindeki herhangi bir potansiyel etkisinin değerlendirilmesi amacıyla, bu görüşmeye Mesul Müdür ve ilgili klinik araştırmadan sorumlu kişiler de dahil edilmelidir.

Geri Çekme ve İadeler

Geri Çekme

49. Araştırma ürünlerinin geri alınması ve bu geri alımın belgelenmesi usullerine destekleyici, imalatçı ya da farklı olduğu yerlerde ithalatçıyla işbirliği içerisinde mutabakat vermelidir. Sorumlu Araştırmacı, destekleyici ve izleyici geri alım usulleri kapsamındaki yükümlülüklerini bilmeli ve yerine getirmelidir.
50. Destekleyici, herhangi bir karşılaştırma ürünü ya da klinik bir araştırmada kullanılacak diğer bir ilacın tedarikçisinin, tedarik edilen herhangi bir ürünün geri çekilmesi ihtiyacı halinde kendisiyle iletişim kuracak bir sisteme sahip bulunduğuna emin olmalıdır.

İadeler

51. Araştırma ürünleri, onaylı, yazılı usullerde belirtilen ve destekleyicinin tanımladığı, üzerinde mutabık kalınan şartlarda iade edilmelidir.
52. İade edilen araştırma ürünleri açıkça tanımlanarak, uygun şekilde denetlenen, bu amaca tahsis edilmiş bir alanda saklanmalıdır. İade edilen araştırma ürünlerinin envanter kayıtları tutulmalıdır.

İmha

53. Kullanılmayan ve/veya iade edilen, araştırma ürünlerinin imhasından destekleyici sorumludur. Araştırma ürünleri, bu yüzden, destekleyiciden önceden yazılı yetki alınmadan imha edilmemelidir.

54. Teslim edilen, kullanılan ve geri çekilen ürün miktarı her bir araştırma merkezi ile her bir araştırma süresi için destekleyici tarafından ya da onun adına kaydedilmelidir, mutabakat sağlanmalıdır ve tasdik edilmelidir. Belirli bir araştırma merkezi veya belirli bir araştırma süresi için, araştırma ürünlerinden kullanılmayanların imhası, ancak tüm fireler araştırıldıktan, tatmin edici şekilde açıklandıktan ve mutabakatın kabulünden sonra gerçekleştirilmelidir. İmha işlemlerinin kaydı öyle bir biçimde tutulmalıdır ki tüm işlemlerin nedeni açıklanabilsin. Kayıtlar destekleyici tarafından saklanmalıdır.
55. Araştırma ürünleri imha edilirken, imhaya dair tarihli bir sertifika ya da bunun bir makbuzu destekleyiciye verilmelidir. Bu belgeler, serileri ve/veya katılan gönüllü sayıları ile fiili olarak imha edilen miktarı açıkça tanımlamalı veyahut bunların takibine olanak sağlamalıdır.

TABLO 1. ETİKET AYRINTILARININ ÖZETİ (Madde 26 ile 30)

a) destekleyicinin, sözleşmeli araştırma kurumunun ya da sorumlu araştırmacının adı, adresi ve telefon numarası (ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırmak için temas kurulacak esas kişi);

b) farmasötik dozaj biçimi, kullanım yolu, dozaj birimi miktarı ile açık etiketli araştırmalarda isim/tanımlayıcı ve güç/etkililik;

c) içeriğini ve ambalajlama işlemini tanımlamak için seri ve/veya kod numarası;

d) şayet başka bir yerde açıklanmamışsa, araştırmanın, araştırma merkezinin, sorumlu araştırmacının ve destekleyicinin tespitine imkan veren bir deneme referans kodu;

e) gönüllü kimlik numarası/tedavi numarası ile ilgili yerlerde vizite numarası;

f) sorumlu araştırmacının ismi (eğer (a) veya (d) kısmına dahil edilmemişse);

g) kullanma talimatları (gönüllü veya ürünü kullanan kişiye hitap eden bir kitapçık ya da diğer açıklayıcı bir belgeye atıfta bulunulabilir);

h) "Sadece klinik araştırma kullanımı içindir" ibaresi ya da benzeri bir ibare;

ı) saklama koşulları;

i) ay/yıl biçiminde ve herhangi bir belirsizlikten kaçınır şekilde, kullanım süresi (hangisi uygunsa; kullanılabileceği tarih, son kullanma tarihi, ya da yeniden test tarihi);

j) ürünün gönüllüler tarafından eve götürülmediği araştırmalar haricinde "çocukların erişemeyeceği yerlerde saklayınız" ibaresi.

GENEL KAP

Hem dış ambalaj hemde birincil kap içindir;
(Madde 26)

Özellikler
a1'den k'ya

BİRİNCİL KAP

(Immediate container)

Birincil kap ile dış ambalajın her zaman beraber kaldığı hallerde
(Madde 29)5

a² b³ c d e

BİRİNCİL KAP

(Immediate container)

Blister veya küçük ambalaj birimleri
(Madde 30)5

a2 b3,4 c d e

1. 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).
2. Ürün, klinik araştırma ve acil durumda körlemeyi kaldırma ihtiyacı hakkında bilgi verebilecek esas kişinin adresi ve telefon numarasının etiket üzerinde görünmesi gerekmez.
3. Ağızdan alınan katı doz biçimleri için, 'kullanım yolu' çıkarılabilir.
4. Farmasötik dozaj biçimi ile dozaj birimi miktarı çıkarılabilir.
5. Dış ambalaj Madde 26'da sıralanan özellikleri taşıyorsa.

EK-12

İNSAN KANINDAN YA DA İNSAN PLAZMASINDAN TÜRETİLEN TIBBİ ÜRÜNLERİN İMALATI

Prensip

İnsan kanından ya da plazmasından türetilen biyolojik tıbbi ürünler için, başlangıç malzemeleri kan ya da plazma dahil olmak üzere hücreler veya sıvılar gibi kaynak malzemelerini içerir. İnsan kanından ya da plazmasından türetilen tıbbi ürünler, kaynak malzemenin biyolojik doğasından kaynaklanan özel niteliklere sahiptir. Örneğin, hastalık geçiren maddeler, bilhassa virüsler, kaynak malzemeyi kirletebilir. Bu ürünlerin güvenilirliği, dolayısıyla, virüslerin giderilmesi ve etkisiz hale getirilmesi de dahil olmak üzere, akabindeki imalat usullerinin yanı sıra, kaynak malzemeler ile bunların kökenlerinin kontrolüne dayanır.

İİU kılavuzunun genel bölümleri, aksi belirtilmedikçe, insan kanından ya da plazmasından türetilen tıbbi ürünler için geçerlidir. Bazı Ekler de geçerli olabilir, mesela; steril tıbbi ürünlerin imalatı, tıbbi ürünlerin imalatında iyonlaştırıcı radyasyonun kullanılması, biyolojik tıbbi ürünlerin imalatı ve bilgisayarlı sistemler.

Kan ya da plazmanın alınması da dahil, imalattaki tüm adımlar mamul ürünlerin kalitesini etkilediğinden, tüm işlemler uygun bir Kalite Güvence sistemi ile mevcut İyi İmalat Usullerine göre yapılmalıdır.

Bulaşıcı hastalıkların geçmesini önlemek için gerekli önlemler alınmalı ve fraksiyonasyon plazması ile insan kanından ya da plazmasından türetilen tıbbi ürünler hakkındaki Avrupa Farmakopesi monograflarının gereklilikleri ve standartları geçerli olmalıdır. Bu önlemler, "Kan ve plazma bağışçılarının uygunluğu ile bağışlanan kanların taranması" konularında 4 Aralık 2008 tarih ve 27074 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliğine ve Avrupa Konseyi tavsiyelerini (see. "Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components", Council Of Europe Press)) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tavsiyelerini (see report by the WHO ,Expert Committee on Biological Standardisation, WHO Technical Report Series 840,1994) de içerecektir.

(Özellikle "Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95 rev.2) kılavuzu da dikkate alınmalıdır.)

Bu ekin hükümleri, insan kanından ve plazmasından türetilen tıbbi ürünler için geçerlidir. Bu kılavuz bunları hali hazırda kapsamadığından, bu hükümler kan nakli tedavisinde kullanılan bileşenleri kapsamaz. Fakat, bu hükümlerin birçoğu, böylesi bileşenler için geçerlidir ve Bakanlık bunlara uygunluk talep edebilir.

Sözlük:

Kan:	Tek bir vericiden alınan ve nakil veya başka bir imalat için işlenen bütün kandır.
Kan Bileşenleri:	Geleneksel kan bankası yöntemlerinden faydalanan santrifugasyon, filtreleme ve dondurma vasıtasıyla hazırlanan, kanın tedavi edici bileşenleridir (kırmızı hücreler, beyaz hücreler, plazma, trombosit).
Kan ya da plazmadan elde edilen ürün:	Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği; " İnsan kan edilen tıbbi veya plazmasında endüstriyel yöntemlerle kamu ya da özel kurumlar tarafından elde edilen ve özellikle albumin, immünoglobulin ve koagülasyon faktörleri gibi ürünleri içeren kan bileşenlerine dayalı tıbbi ürünleri"

Kalite Yönetimi

1. Kalite Güvencesi, kanın alınmasından (alıcının seçilmesi, kan torbaları, pıhtılaşma önleyici çözeltiler ve test kitleri de dahil olmak üzere), saklanmasına, gönderilmesine, işlenmesine, kalite kontrolüne ve bitmiş ürünün teslimatına dek, mamul ürüne doğru tüm safhaları, bu ekin başlangıcındaki prensip kapsamında değinilen metne uygun olarak kapsmalıdır.
2. Tıbbi ürünlerin imalatı için kaynak malzemesi olarak kullanılan kan ya da plazma, denetime tabi ve Bakanlıkça onaylanmış kurumlar tarafından alınmalı ve bu tür laboratuarlarda test edilmelidir.
3. Tıbbi ürünlerin imalatında kaynak malzemesi olarak kullanılan kan ve plazmayı bağışlayacak kimselerin uygunluğunun tespit usulleri ile bunların bağışlarının test sonuçları, alıcı kurum tarafından belgelenerek tıbbi ürünün imalatçısına temin edilmelidir.
4. İnsan kanından ya da plazmasından türetilen tıbbi ürünlerin kalitesinin denetlenmesi, kalite spesifikasyonlarından herhangi bir sapmanın tespit edilebileceği bir yolla yürütülmelidir.
5. Kullanılmadan iade edilen insan kanı ya da plazması türevi tıbbi ürünler normalde, yeniden piyasaya sürülmemelidir.

Tesisler ve Ekipman

6. Kanın ya da plazmanın alınması için kullanılan tesisler, düzgün işletmeyi, temizlemeyi ve bakımı kolaylaştıracak büyüklükte, yapıda ve yerde olmalıdır. Kan ya da plazmanın alınması, işlenmesi ve test edilmesi aynı alanda gerçekleştirilmemelidir. Uygun alıcı görüşme bölümleri bulunmalıdır ki bu görüşmeler özel olarak gerçekleştirilebilsin.
7. İmalat, kan alma ve test etme ekipmanı, amacına uygun olarak tasarlanmış, gerekli vasıflara haiz ve bakımı yapılmış olmalıdır ve de herhangi bir tehlike arz etmemelidir. Düzenli bakım ve kalibrasyon yapılmalıdır ve bunlar yerleşik usullere göre belgelenmelidir.
8. Plazma türevi tıbbi ürünlerin hazırlanmasında, virüs giderme ya da etkisiz hale getirme prosedürlerinden faydalanılır ve işlenmiş ürünlerle işlenmemiş ürünler arasında çapraz kontaminasyonu önlemek için gerekli tedbir alınmalıdır. İşlenmiş ürünler için tahsis edilmiş ayrı tesisler ve ekipman kullanılmalıdır.

Kan ve Plazmanın Toplanması

9. İnsan kanından ya da plazmasından türetilen tıbbi ürünlerin imalatçısı ile bunların alınmasından sorumlu kan/plazma toplama kurumu ya da örgütü arasında standart bir sözleşme bulunmalıdır. Standart sözleşmeye dair rehber: *"Contribution to part II of the structure of the dossier for marketing authorisation-control of starting material for the production of blood derivatives (III/5272/94)"*
10. Her bir verici, kabulde ve yine venipunkturdan önce belirlenmelidir; ayrıca kan ve plazma bağışçılarının uygunluğu ile bağışlanan kanların taranması ile ilgili Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliğine bakılmalıdır.
11. Bağışçının cildini dezenfekte etmekte kullanılan yöntemin etkili olduğu açıkça belirtilerek gösterilmelidir. Sonrasında da o yönteme bağlı kalınmalıdır.
12. Kan torbaları, numune tüpleri ve bağış kayıtları üzerindeki etiketlerin özdeş olduklarına emin olmak için, bağış numarası etiketleri birbirinden bağımsız kişilerce yeniden kontrol edilmelidir.
13. Kanın ya da plazmanın alınmasından önce, kullanılacak kan torbaları ve aferez sistemleri hasara ya da kontaminasyona karşı denetlenmelidir. İzlenebilirliği temin için, kan torbalarının ve aferez sistemlerinin parti numaraları kaydedilmelidir.

İzlenebilirlik ve Toplama Sonrası Önlemler

14. Gizliliğe karşı tam bir saygı göstermekle birlikte, müşteri kısmı da dahil (hastane ya da doktor), bağışçıdan alınarak bitmiş ürün haline gelmesi gibi her bir bağışın geçtiği yolların izlenmesine imkan veren bir sistem mevcut olmalıdır. Kan veren kimsenin kimliğinin tespiti normalde müşterinin sorumluluğundadır.
15. Toplama sonrası önlemler: Kan/plazmayı alan kurum ile imalatçı/fraksiyonasyon tesisi arasındaki karşılıklı bilgilendirme sistemini tarif eden bir standart çalışma yöntemi uygulanmalıdır. Böylece, taraflar kan bağışından sonra, aşağıdaki hallerde, birbirlerini bilgilendirebilirler:
 - 15.1. Bağışçının ilgili sağlık ölçütlerine uymadığının ortaya çıkması;
 - 15.2. Virüs belirleyiciler açısından bağışçının negatif bulunmasını takiben pozitif bulunması halinde, bir sonraki bağışçıya geçilmesi;
 - 15.3. Virüs belirleme testlerinin kabul edilen prosedürlere göre yürütülmediğinin ortaya çıkması;
 - 15.4. Bağışçının, plazma türevi ürünler vasıtasıyla geçebilecek bir unsurun neden olduğu bulaşıcı bir hastalığa yakalanmış olması (HBV, HCV, HAV ile A, B, C olmayan diğer hepatit virüsleri, HIV 1 ve 2 ile mevcut bilgiler ışığında diğer unsurlar);
 - 15.5. Bağışçının Creutzfeldt-Jakob hastalığına yakalanması (CJD veya vCJD);
 - 15.6. Kan ya da kan bileşeninin alıcısının, bağışçıyla ilgili gözüken ya da ona kadar uzanan, tranfüzyon /infüzyon sonrası bir enfeksiyona yakalanması.

Yukarıdakilerden herhangi birinin meydana gelmesi halinde izlenecek usuller, standart çalışma yöntemlerine göre belgelenmelidir. Geriye dönük inceleme, en son gerçekleşen bağışın en az altı ay öncesine dek geçmiş bağışları izleme olanağı sağlamalıdır. Yukarıdakilerden herhangi birinin meydana gelmesi halinde, seri kaydı daima yeniden değerlendirilmelidir. Belirlenen serinin geri çekilmesi halinde, bulaşıcı unsur, kan havuzunun büyüklüğü, bağış ile serokonversiyon arasındaki süre, ürünün niteliği ile imalat yöntemi gibi ölçütler hesaba katılarak dikkatlice düşünülmelidir. Bir plazma havuzuna katkıda bulunan bir bağışa HIV veya hepatit A, B ya da C bulaşmış olduğuna dair göstergeler varsa, olay, tıbbi ürüne ruhsat verilmesinden sorumlu Bakanlığa iletilmelidir ve firmanın olaya dahil olmuş havuzdan süregelen imalat veya ürünün geri çekilme olasılığı hakkındaki görüşleri verilmelidir.

Üretim ve Kalite Kontrol

16. Herhangi bir kan ve plazma bağışı veya bunlardan türetilen herhangi bir ürünün seri salımı yapılmadan ve/veya fraksiyonasyon için çıkarılmadan önce, onaylanmış, uygun duyarlılık ve özgüllük test yöntemleri kullanılarak, hastalıkları geçiren belirli unsurların aşağıdaki belirleyicileri bakımından test edilmelidir:
 - 16.1. HBsAg;
 - 16.2. HIV 1 ve HIV 2'ye karşı antikorlar;
 - 16.3. HCV'ye karşı antikorlar.

Eğer bu testlerin herhangi birinden, tekrar eden tepki sonuçları alınır, bağış kabul edilemez. (Bazı durumlarda ilave testler istenebilir.)
17. Kan, plazma ve ara mükemmler depolanırken, toplandıkları kurumlardan imalatçılara veya farklı imalat sahaları arasında nakledilirken, bunların belirtilen saklama sıcaklıkları kontrol ve valide edilmelidir. Aynı tavsiye, bu ürünlerin teslimatında da geçerlidir
18. İlk homojen plazma havuzu, duyarlılık ve özgüllük bakımından, valide edilmiş test metodları kullanılarak test edilmelidir ve hastalık taşıyıcı ajanlar aşağıdaki belirtilen spesifik belirleyicilere reaksiyon vermemelidir.
 - 18.1. HBsAg;
 - 18.2. HIV 1 ve HIV 2'ye karşı antikorlar;
 - 18.3. HCV'ye karşı antikorlar.

Test sonucu pozitif olan havuzlar reddedilmelidir.

19. Sadece onaylanmış bir uygun duyarlılık ve özgüllük testi yöntemi vasıtasıyla, nükleik asit amplifikasyon teknolojisi (NAT) ile test edilen ve HCV RNA bakımından reaksiyona girmeyen plazma havuzlarından türetilen seriler serbest bırakılmalıdır.
20. Virüsler ve bulaşıcı diğer unsurlar hakkındaki test gereklilikleri, bulaşıcı unsurlara dair ortaya çıkan bilgilerin ışığında ve uygun testlerin mevcudiyeti bakımından göz önünde bulundurulmalıdır.
21. Havuzlama ve fraksiyonasyon için saklanan tek plazma birimleri üzerindeki etiketler, Avrupa Farmakopesindeki "Fraksiyonasyon için insan plazması" başlıklı monografin hükümlerine uygun olmalıdır ve en azından bağış kimlik numarasını, kanı alan kurumunun adı ve adresini veya hazırlanmasından sorumlu kan nakli servisinin referanslarını, kabın seri numarasını, saklama sıcaklığını, plazmanın toplam hacmini ya da ağırlığını, kullanılan pıhtılaşma önleyicinin türü ile kan toplama ve/veya ayırıştırma tarihini içermelidir.
22. Fraksiyonasyon veya yabancı maddelerin katılması için, plazmanın mikrobiyolojik kontaminasyonunu asgariye indirmek amacıyla, dondurulmuş halden çözme ve havuzlama işlemleri, uygun kıyafetler giyilerek en azından D seviyesinde temiz bir alanda ifa edilmelidir. İlâveten yüz maskeleri ve eldiven takılmalıdır. Torbaları açma, havuzlama ve dondurulmuş halden çözme yöntemleri düzenli olarak izlenmelidir; örn. biyoyük testi gibi. Diğer tüm açık manipülasyonlar hakkındaki temiz oda gereklilikleri, İİU Kılavuzunun 1. Ekinin gerekliliklerine uymalıdır.
23. Virüs giderme veya etkisiz hale getirme sürecinden geçmiş ve geçmemiş ürünleri ya da ara mamülleri birbirinden açıkça ayırt etme yöntemleri mevcut olmalıdır.
24. 24. Virüs giderme veya etkisiz hale getirmede kullanılan yöntemlerin validasyonu; rutin imalatı validasyonda kullanılan virüslerle kontaminasyon riskine atmamak için, üretim tesislerinde yürütülmemelidir.

Numunelerin Saklanması

25. Mümkün olan yerlerde, gerekli herhangi bir geriye dönük inceleme prosedürünü kolaylaştırmak için, kişisel bağış numuneleri saklanmalıdır. Bu, normalde kan toplayan kurumun sorumluluğundadır. Her bir plazma havuzundan numuneler, en uzun raf ömrüne sahip bitmiş ürünün son kullanma tarihinden en az bir yıl sonrasına dek uygun şartlarda saklanmalıdır.

Reddedilen Kanın, Plazmanın ya da Ara Mamülün İmha Edilmesi

26. Kanın, plazmanın ya da mamul ürünlerin emniyetli ve etkin imhası için, standart çalışma yöntemi bulunmalıdır.

EK-13

Kalifikasyon ve Validasyon

Prensipler

Bu ek, ilaç ürünlerinin üretimine uygulanabilecek kalifikasyon ve validasyon prensiplerini tarif eder. İİU'nun gerekliliklerinden biri olarak, Üreticiler belirli işleri yaparken kritik yönlerin kontrolünü güvence altına alacak nasıl bir validasyon işine gereksinim duyulduğunu tanımlamalıdır. Ürünün kalitesini etkileyebilecek olan tesis, ekipman ve işlemlerdeki belirgin değişiklikler valide edilmelidir. Validasyonun genişliğini ve etki alanını belirlemek için bir risk değerlendirme yaklaşımı kullanılmalıdır.

Validasyon Planlaması

1. Tüm validasyon aktiviteleri planlanmalıdır. Validasyon programının ana elemanları açıkça tarif edilmeli ve bir Validasyon Ana Planı (VAP) veya onun dengi bir doküman dahilinde raporlanmalıdır.
2. VAP, kısa, özlü ve açık olan bir özet doküman olmalıdır.
3. VAP en az aşağıdaki verileri içermelidir:
 - 3.1. Validasyon politikası;
 - 3.2. Validasyon aktivitelerinin örgütsel yapısı;
 - 3.3. Valide edilecek işlemlerin, tesislerin, ekipmanların ve sistemlerin özeti;
 - 3.4. Dokümantasyon şekli: Protokol ve raporlarda kullanılacak olan şekil;
 - 3.5. Planlama ve listeleme;
 - 3.6. Değişim kontrolü;
 - 3.7. Var olan dokümanlara referans verme.
4. Büyük projelerde, ayrı Validasyon Ana Planlarının oluşturulması gerekli olabilir.

Dokümantasyon

5. Kalifikasyon ve validasyonun nasıl yürütüleceğini belirleyen yazılı bir protokol bulunmalıdır. Protokol incelenmeli ve onaylanmış olmalıdır. Protokol kritik adımları ve kabl kriterlerini belirlemelidir.
6. Kalifikasyon ve/veya validasyon protokolünü çapraz referanslayan bir rapor hazırlanmalı, edinilen sonuçlar özetlenmeli, gözlenen sapmalar hakkında yorumda bulunulmalı ve eksiklikleri düzeltecek değişiklikler için tavsiyeler dahil olmak üzere gerekli sonuçlar çıkarılmalıdır. Protokolde belirlenenin dışında planda yapılacak değişiklikler uygun açıklamalarla dokümante edilmelidir.

Tatmin edici bir kalifikasyon işleminin ardından kalifikasyon ve validasyonun bir sonraki adımı için resmi salım, yazılı bir izin şeklinde yapılmalıdır.

Kalifikasyon

Dizayn Kalifikasyonu

7. Yeni tesislerin, sistemlerin veya ekipmanların ilk unsuru Dizayn Kalifikasyonu (DK) olabilir.
8. Dizaynın İİU'ya uygunluğu gösterilmeli ve dokümante edilmelidir.

Kurulum Kalifikasyonu

9. Kurulum Kalifikasyonu (KK) yeni veya değiştirilmiş tesisler, sistemler ve ekipmanlar üzerinde yapılmalıdır.
10. KK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsamalıdır:
 - 10.1. Ekipmanların kurulumu, boru döşenmesi, hizmetler ve cihazların güncel mühendislik çizimleri ve şartlarına uygun kontrolü;
 - 10.2. Tedarikçi operasyon ve çalışma talimatlarının ve bakım gerekliliklerinin toplanması ve karşılaştırması;
 - 10.3. Kalibrasyon gereksinimleri;
 - 10.4. Yapı malzemelerinin onaylanması.

İşlevsel Kalifikasyon

11. İşlevsel Kalifikasyon (İK) kurulum kalifikasyonunu izlemelidir.
12. İK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsamalıdır:
 - 12.1. İşlemlerin, sistemlerin ve ekipmanların bilgisiyle geliştirilmiş testler;
 - 12.2. Bazen "en kötü durum" senaryosu da denen alt ve üst işlem limitlerini içeren bir dizi koşul veya koşullar dizisini kapsayan testler.
13. Başarılı bir işlevsel kalifikasyonun tamamlanması, kalibrasyonun, operasyon ve temizlik prosedürlerinin, operatör eğitiminin ve engelleyici bakım gereklerinin sonlandırılmasına izin vermelidir. Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların resmi olarak "serbest bırakmasına" izin vermelidir.

Performans Kalifikasyonu

14. Performans Kalifikasyonu (PK) Kurulum Kalifikasyonu ve işlevsel Kalifikasyonun başarıyla tamamlanmasından sonra gelmelidir.
15. PK bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsamalıdır:
 - 13.1. İşlem, faaliyet, sistem ve ekipman hakkındaki bilgilerle geliştirilen ve üretim materyali, kalifiye denk ürün veya benzer ürün kullanılan testler
 - 13.2. alt ve üst işlev limitlerini içeren koşul veya bir dizi koşulu kapsayan testler.
14. PK ayrı bir aktivite olarak tanımlanmasına rağmen, bazı durumlarda onu İK ile bağlantılı olarak uygulamak uygun olur.

Oluşturulmuş (Kullanımda olan) tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların kalifikasyonu

15. Operasyon ekipmanlarının kritik değişkenlerinin limitleri ve çalışma parametrelerini onaylayacak ve destekleyecek deliller bulunmalıdır. Buna ek olarak kalibrasyon, temizlik, koruyucu bakım, operasyon prosedürleri ve operatör eğitim prosedürleri ve kayıtlar dokümanite edilmelidir.

Proses Validasyonu

Genel Hususlar

16. Bu bölümde anlatılacak olan prensipler ve gereklilikler farmasötik dozaj formlarının üretimine uygulanabilir. Yeni proseslerin ilk validasyonunu, değiştirilmiş proseslerin validasyonunu ve yeniden validasyonu kapsar.
17. Proses validasyonu normalde tıbbi ürünün dağıtımı ve satışı öncesi tamamlanmalıdır (ileriye dönük

onaylanma). İstisnai durumlarda, eğer bu mümkün değilse, prosesleri rutin üretim sırasında valide etmek gerekli olabilir (Eş zamanlı değerlendirme). Bir süreden beri kullanılan işlemler de valide edilmelidir (Geriye dönük validasyon).

19. Kullanılacak tesisler, sistemler ve ekipmanlar vasıflandırılmak ve analitik test metotları valide edilmelidir. Validasyon içinde görev alan personel uygun biçimde eğitilmelidir.

19. Tesisler, sistemler, ekipmanlar ve işlemler, hala geçerli bir biçimde çalıştıklarının doğrulanabilmesi için periyodik olarak değerlendirilmelidir.

İleriye Dönük Validasyon

20. İleriye dönük validasyon bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsamalıdır:

- 20.1. İşlemin kısa bir tanımı;
- 20.2. Araştırılacak kritik işlem adımlarının bir özeti;
- 20.3. Kullanılacak ekipman/tesislerin listesi ve kalibrasyon özellikleri (ölçüm/görüntüleme/kayıt etme ekipmanları dahil);
- 20.4. Serbest bırakma için bitmiş ürün özellikleri;
- 20.5. Uygun olduğu şekliyle, analitik metotların listesi;
- 20.6. Kabul kriteriyle birlikte öngörülen inproses kontrolleri;
- 20.7. Sürdürülecek diğer testler, uygun biçimde kabul kriterleri ve analitik validasyonlarıyla birlikte;
- 20.8. Numune alım planı;
- 20.9. Kayıt ve değerlendirme sonuçları metotları Fonksiyonlar ve sorumluluklar;
- 20.10. Öngörülen zaman çizelgesi.

21. Normal koşullarda, bu tanımlanmış işlemler(belirli bileşenleriyle birlikte) kullanılarak bir dizi bitmiş ürün serisi üretilebilir. Teorik olarak sürdürülen işlem çalışmalarının sayısı ve yapılan gözlemler, validasyon için yeterli olan verinin sağlanması, trendlerin oluşturulması ve çeşitliliğin normal yayılımına izin verilmesi için yeterli olacaktır. Nihai kabul edilmiş parametreler dahilinde üç ardışık serinin/çalışmanın proses validasyonunu oluşturması genellikle kabul edilebilir.

22. Proses validasyonu için yapılan seriler istenen endüstriyel çaptaki serilerle aynı büyüklükte olmalıdır.

23. Validasyon serilerinin satılması veya tedarik edilmesi amaçlanıyorsa, hangi koşullar altında üretildilerse o koşulların, validasyon çalışmasının başarılı sonuçları ve ruhsat ile beraber İyi İmalat Uygulamalarına tamamen uyması gerekmektedir.

Eş Zamanlı Validasyon

24. İstisnai durumlarda, rutin üretim başlamadan önce bir validasyon programının bitirilmemesi kabul edilebilir.

25. Eş zamanlı validasyonu sürdürme kararı gerekçelendirilmeli, rapor edilmeli ve yetkili personel tarafından onaylanmalıdır.

26. Eş zamanlı validasyon için dokümantasyon gereksinimleri ileriye dönük validasyon için belirtilenlerle aynıdır.

Geriye Dönük Validasyon

27. Geriye dönük validasyon sadece iyi oluşturulmuş prosesler için kabul edilebilir ve ürünün, işlem prosedürlerini veya ekipmanların bileşenlerinde güncel değişiklikler yapıldıysa uygun bulunmaz.

28. Bu tür proseslerin onaylanması geçmiş verilere dayandırılmalıdır. Söz konusu adımlar, bir neticeye ve tavsiyeye bağlanan belirli bir protokolün hazırlanmasını ve veri incelemesinin sonuç raporunu gerektirir.

29. Bu validasyon için veri kaynağı, seri işlem ve ambalajlama kayıtları, proses kontrol çizelgeleri,

bakım kayıt defterleri personel değişimlerinin kayıtları, işlem kapasitesi çalışmaları, bitmiş ürün verileri trend kartları ve saklama stabilite sonuçlarını kapsamalı ama bunlarla sınırlı kalmamalıdır.

30. Geriye dönük validasyon için seçilen seriler, spesifikasyonlara uygunluğu sağlanamayan seriler de dahil olmak üzere, inceleme süresi sırasında yapılan tüm serileri temsil edebilmelidir ve işlem sürekliliğini gösterebilmek için sayıca yeterli olmalıdır. Prosesin geriye dönük validasyonu için gerekli miktar veya tipteki verilerin edinilmesinde, saklanan numunelerin ek testleri gerekebilir.
31. Geriye dönük validasyonda, genellikle işlem sürekliliğini değerlendirmek için on ile otuz ardışık seri incelenmelidir. Ama eğer uygun bulunursa daha az seri incelenebilir.

Temizlik Validasyonu

32. Bir temizlik prosedürü etkinliğinin teyit edilmesi için Temizlik Validasyonu yapılmalıdır. Mikrobiyal kontaminasyon, temizlik ürünleri, ürün artıklarının taşınmasında seçim sınırlarının gerekçesi, mantıklı bir biçimde işe karışan materyallere dayandırılmalıdır. Sınırlar ulaşılabilir ve doğrulanabilir olmalıdır.
33. Artıkları veya kontaminantları tespit edecek hassaslığa sahip valide edilmiş analitik metotlar kullanılmalıdır. Her bir analitik metodun tespit sınırı kontaminant veya artığın oluşturulmuş kabul edilebilir seviyesini tespit etmek için yeterli hassaslıkta olmalıdır.
34. Normalde ekipmanın sadece ürüne temas eden yüzeyleri için temizlik prosedürlerinin validasyonu gerekir. Temas etmeyen bölümler de göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanım ve temizlik, ayrıca temizlik ve yeniden kullanım arasındaki bekleme süreleri valide edilmelidir. Temizlik aralıkları ve metotlar belirlenmelidir.
35. Benzer ürünler ve proseslerinin temizlik prosedürlerinde, benzer ürün ve proseslerinin bir temsil aralığını seçmek kabul edilebilir. "En kötü koşul" yaklaşımını kullanan tek bir validasyon çalışması kritik vakaları ele almak için kullanılabilir.
36. Genellikle metodun valide edildiğinin ispatlanabilmesi için üç ardışık temizlik prosedürü uygulaması yapılmalı ve başarılı olduğu görülmelidir.
37. Temizlenene kadar test etmek" temizlik validasyonuna uygun bir alternatif olarak düşünülmez.
38. Ayrılacak olan maddelerin fiziko-kimyasal özelliklerini taklit eden ürünler, bu maddelerin toksik veya zararlı olduğu durumlarda istisnai olarak onların yerine kullanılabilir.

Değişim Kontrolü

39. İşlemin tekrarlanabilirliğini veya ürün kalitesini etkileyebilecek başlangıç materyali, ürün bileşeni, işlem ekipmanı, işlem bölgesi (veya sahası), üretim metodu veya testinde veya bir başka unsorda değişiklik yapılması önerildiğinde atılacak adımları tarif eden yazılı prosedürlerin bulunması gereklidir. Değişim kontrol prosedürleri, tashih edilmiş işlemin onaylı spesifikasyonlara uygun ve istenen kalitede bir ürünle sonuçlandığını gösteren yeterli destekleyici verilerinin oluşturulduğunu güvence altına almalıdır.
40. Ürün kalitesini veya işlemin tekrarlanabilirliğini etkileyen tüm ürün değişiklikleri resmi olarak talep edilmeli, dokümanlaştırılmalı ve kabul edilmelidir. Tesis, ekipman, sistem değişikliğinin ürün üzerindeki olası etkileri risk analizini de kapsayacak şekilde değerlendirilmelidir. Yeniden kalifikasyon ve yeniden validasyonun çapı ve bunlara duyulan ihtiyaç belirlenmelidir.

Yeniden Validasyon

41. Tesisler, sistemler, ekipman ve işlemler, temizlik dahil, periyodik olarak geçerliğinin sürdüğünün kanıtlanması için değerlendirilmelidir. Valide edilmiş konumda herhangi belirgin bir değişiklik bulunmuyorsa, tesislerin, sistemlerin, ekipman ve işlemlerin önceden belirlenen gerekliliklerinin sağladığının kanıtlarını içeren bir inceleme, yeniden validasyon ihtiyacını yerine getirir.

Bu ekte kullanılan kalifikasyon ve validasyon ile ilgili terim açıklamaları aşağıda verilmiştir.

Değişim Kontrolü

Uygun disiplinlerin vasıflı temsilcilerinin tesislerin, sistemlerin, ekipmanların ve işlemlerin validasyon durumunu etkileyebilecek, teklif edilen veya hayata geçirilen değişikliklerini incelediği resmi bir sistem. Buradaki amaç sistemin valide edilmiş bir halde tutulduğunu güvence altına alacak ve dokümanlaştıracak ihtiyacın belirlenmesidir.

Temizlik Validasyonu

Temizlik Validasyonu, onaylı bir temizlik prosedürünün, ekipmanların üretim işlemine uygunluğunu sağlayacağını belgelenmiş kanıttır.

Eş zamanlı Validasyon

Satışı amaçlanan ürünlerin rutin üretimi sırasında yapılan validasyon. Dizayn Kalifikasyonu (DK)

Teklif edilen tesis, sistem ve ekipman dizaynının amaçlanan maksada uygun olduğunun belgelenmiş onayıdır.

Kurulum Kalifikasyonu (KK)

Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların, kurulu veya değiştirilmiş halleriyle, onaylı dizayn ve üretici tavsiyelerine uyduğunun belgelenmiş doğrulamasıdır.

İşlevsel Kalifikasyon (İK)

Tesisler, sistemler ve ekipmanların, kurulu veya değiştirilmiş halleriyle, beklenen işlevsel aralıklar dahilinde istenilen doğrultuda çalıştığının belgelenmiş doğrulamasıdır.

Performans Kalifikasyonu (PK)

Tesislerin, sistemlerin ve ekipmanların birbirlerine bağlanmış halleriyle, onaylı işlem metotları ve ürün özelliklerini temel alarak etkin ve üretken biçimde çalıştığının belgelenmiş doğrulamasıdır.

Proses Validasyonu

Tesis edilmiş parametreler dahilinde çalıştırılan işlemin, önceden belirlenmiş özelliklere ve kalite niteliklerine uygun tıbbi ürünlerin üretiminde etkin ve üretken biçimde iş gördüğünün belgelenmiş kanıtıdır.

İleriye Dönük Validasyon

Satışı amaçlanan ürünlerin rutin üretimi öncesinde yapılan validasyon.

Geriye dönük Validasyon

Toplanan üretim, test ve kontrol serisi verilerine dayanarak pazarlanmış bir ürünün proses validasyonu.

Yeniden Validasyon

Değişim kontrol prosedürlerine uygun olarak ortaya konan proses/ekipmanda yapılan değişikliklerin işlem özelliklerini ve ürün kalitesini olumsuz yönde etkilemediği yönünde bir güvence sağlayan proses validasyonunun tekrarıdır.

Risk analizi

Bir ekipman veya prosesin işlevselliğindeki kritik parametrelerin tanımlanması ve değerlendirilmesi metodudur.

Taklit Edilen Ürün

Validasyon sürecindeki ürünün fiziksel ve uygulanabilir olduğu yerlerde kimyasal özelliklerinin (örnek: viskozitesini, partikül boyutunu, pH vs.) yakınına denk gelen bir materyaldir. Birçok durumda bu özellikler bir plasebo ürün serisi olarak uygulanabilir.

Sistem

Ortak amaca sahip bir grup ekipman.

En Kötü Koşul

İdeal koşullarla karşılaştırıldığında ürünün en büyük değişikliğe veya başarısız olmasına neden olabilecek, standart işlem prosedürleri dahilinde, üst ve alt işlem limitlerini ve koşullarını ihtiva eden bir durum veya bir durumlar dizisi. Bu tip durumlar mutlaka ürünü veya işlemi başarısız kılmaz.

EK-14

PARAMETRİK SERBEST BIRAKMA

Prensipler

Bu ekte bahsi geçen parametrik serbest bırakma tanımı Avrupa Kalite Organizasyonu tarafından öne sürülen tanıma dayandırılmıştır: "Parametrik serbest bırakma ile alakalı belirli İİU gerekliliklerine uygun olarak, üretim işlemi sırasında toplanan verilere dayalı olarak ürünün istenen kalitede olduğunun güvencesini veren bir serbest bırakma sistemi."

Parametrik serbest bırakma uygulanabilir ekleri ve devamındaki kılavuzlar ile birlikte İİU'nın temel gerekliliklerine uymalıdır.

Parametrik Serbest Bırakma

1. Kapsamlı bir dizi inproses testi ve kontrolü; bitmiş ürünün bitmiş ürün testlerinden daha fazla spesifikasyon ile uygunluk gösterdiğinin güvencesini sağlamalıdır.
2. Parametrik serbest bırakma, bitmiş ürünlerin rutin testine bir alternatif olarak kesin belirli parametreler için yetkilendirilebilir. Parametrik serbest bırakmanın yetkilendirilmesi, İİU müfettişleri ile birlikte ürünleri denetleme sorumluluğuna sahip kişiler tarafından verilmeli, reddedilmeli veya geri çekilmelidir.

Steril Ürünler İçin Parametrik Serbest Bırakma

3. Bu bölüm sterilite testi yapılmayan bitmiş ürünlerin rutin serbest bırakılması hakkında parametrik serbest bırakma esaslarını içerir. Sterilite testinin kaldırılması ancak önceden belirlenmiş, onaylanmış sterilite koşullarına sahip olduğunun başarılı bir şekilde gösterilmesi halinde geçerlidir.
 - 3.1. Bir sterilite testi, test metodunun istatistiksel kısıtlamalarından dolayı sterilite güvence sisteminin büyük bir hatasını tespit etmek için bir fırsat sunar.
 - 3.2. 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.
 - 3.3. Parametrik serbest bırakma sadece son kaplarında bulunan son aşamada sterilize edilmiş ürünler için onaylanabilir.
 - 3.4. Buhar, kuru sıcak ve iyonize radyasyon gibi Avrupa Farmakopesi gerekliliklerine uyan sterilizasyon metotları parametrik serbest bırakma için düşünülebilir.
4. 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. Steril olmayan ürünlerin serbest bırakılmasının değerlendirilmesine odaklanan sterilizasyon güvence sisteminin risk analizi yapılmalıdır.
5. Üreticinin İİU'ya uyumluluk sergilediği bir geçmişi olmalıdır.
6. 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.
7. Vasıflı, deneyimli sterilite güvence mühendisi ve vasıflı bir mikrobiyolog devamlı üretim ve sterilizasyon sahasında hazır bulunmalıdır.
8. Ürünün tasarımı ve orijinal validasyonu, bütünlüğün her türlü alakalı koşulda sağlanabileceğini garantilemelidir.
9. Değişim kontrol sistemi, değişikliğin sterilite güvence personeli tarafından incelenmesini gerektirir.

10. Sterilizasyon öncesinde ürün içindeki mikrobiyolojik kontaminasyonu kontrol etmek için bir sistem olmalıdır.
11. Steril ve steril olmayan ürünler arasında hiçbir karışıklık olmaması gerekmektedir. Fiziksel bariyerler ve onaylı elektronik sistemler bu türden bir güvenceyi sağlayabilir.
12. En az iki bağımsız sistemle, sterilizasyon kayıtlarının şartlara uygunluğu denetlenmelidir. Bu sistemler iki kişiden veya onaylı bir bilgisayar sistemi artı bir kişiden oluşabilir.
13. Aşağıdaki ek maddeler her bir ürün serisinin serbest bırakılmasından önce onaylanmalıdır;
 - 13.1. Kullanılan sterilizör üstünde tüm planlanan bakım ve rutin kontrollerin yapılmış olması.
 - 13.2. Tüm tamirat ve değişikliklerin sterilizasyon güvence mühendisi ve mikrobiyolog tarafından onaylanması.
 - 13.3. Tüm cihazların kalibre edilmiş olması.
 - 13.4. Sterilizörün işlenen ürün yükü için güncel bir onayının olması.
14. Parametrik serbest bırakma alındıktan sonra, bir serinin serbest bırakılması veya reddedilmesi onaylı şartlara dayanmalıdır. Bir sterilite test sonucunun uygun olması, parametrik serbest bırakma şartlarına uyumsuzluğu ortadan kaldırmaz.

Terimler

Parametrik Serbest bırakma

15. Ürünün, parametrik serbest bırakma ile ilgili belirli İİU gerekliliklerini yerine getiren ve üretim süreci esnasında toplanan veriler ışığında istenen kalitede olduğunun güvencesini veren bir serbest bırakma sistemidir.

Sterilite Güvence sistemi

13. Ürünlerin steril olduğunu güvence altına almak için yapılan düzenlemelerin tamamıdır. Son aşamadaki sterilize edilen ürünlerde bunlar genellikle şu aşağıdaki adımları takip eder;
 - 13.1. Ürün dizaynı.
 - 13.2. Başlangıç materyallerinin ve işlem yardımcılarının (Örnek: gazlar ve yağlama yağları) mikrobiyolojik koşullarının bilgisi ve mümkünse kontrolü.
 - 13.3. Ürün içine mikro organizmaların girmesini ve çoğalmasını engellemek için üretim işleminin kontaminasyon kontrolü. Bu genelde ürünün temas eden yüzeylerinin temizlenmesi ve sanitasyonu, temiz odalarda tutarak hava yoluyla bulaşan kontaminasyonun engellenmesi, işlem kontrol zamanı limitlerinin kullanımı ve uygulanabilirse fitreden geçirme safhaları ile yapılabilir.
 - 13.4. Steril ve steril olmayan ürün akışlarını arasında karışıklığın önlenmesi
 - 13.5. Ürün bütünlüğünün sağlanması
 - 13.6. Sterilizasyon işlemi.
 - 13.7. Sterilite güvence sistemini kapsayan Kalite sisteminin bütünü
Örnek: değişim kontrolü, eğitim, yazılı prosedürler, serbest bırakma kontrolleri, planlı engelleyici bakım, hata modu analizi, insan hatalarının engellenmesi, onaylama kalibrasyonu, vs.

EK-15

İYİ İMALAT UYGULAMALARI

Prensip

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 Numuneleri: Söz konusu serinin raf ömrü süresince gerek görüldüğünde analiz yapılabilmesi için saklanan başlama materyali, ambalajlama materyali veya bitmiş ürün. Stabilitate izin verdiği sürece kritik ara aşamalardan veya ara mamullerden alınan üreticinin kontrolü dışına çıkarılmış 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.

Üreticinin, ithalatçının veya seri serbest bırakmasını yapan yerin bölüm 7 ve 8'de belirtildiği üzere her bir bitmiş ürün serisinden referans ve/veya saklama numunesi tutması ve üreticinin bir başlangıç maddesinden(belirli istisnalar dahildir - aşağıdaki 3.2'ye bakınız) ve/veya yarı mamül ürünü serisinden referans numunesi tutması gereklidir. Her bir ambalajlama alanı birincil ve basılı ambalajlama materyalleri serisinin referans numunelerini tutmalıdır. Bitmiş ürünün referans ve/veya saklama numunesinin bir parçası olarak basılı materyalin saklanması kabul edilebilir.

Referans ve/veya saklama numuneleri, bir başlangıç maddesinin veya bitmiş ürünün seri kaydı olarak iş görebilir. Örneğin, dozaj formu kalitesi hakkında şikayet olduğunda, ruhsat belgesi şartlarına uygun olma konusunda soruşturma yapıldığında, ambalajlama/etiketleme soruşturmasında veya bir farmakovijilans raporu hazırlandığında kullanılabilir.

Numunelerin izlenebilirlik kayıtları saklanmalıdır ve Bakanlığın incelemesi için hazırda tutulmalıdır.

Genel Hususlar

İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzunun bu eki başlama materyallerinin referans numuneleri, ambalajlama materyalleri veya bitmiş ürün ve bitmiş ürünlerin alıkonmuş saklama numuneleri hakkında rehberlik verecektir.

Araştırmaya yönelik ilaç ürünleri ile ilgili özel gereksinimler kılavuzun 13. ekinde verilmiştir.

Saklama Süresi

1. Bitmiş ürünün her bir serisinden alına 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.
2. Başlangıç maddelerinin numuneleri (üretimde kullanılan solventler, gazlar veya sular hariç) ürünün piyasaya salımından itibaren en az iki yıl boyunca saklanacaktır. İlgili şartta belirtilen materyalin stabilite süresi daha kısaysa bu süre kısaltılabilir. Ambalajlama materyalleri, ilgili bitmiş ürünün raf ömrü süresince tutulmalıdır.

Referans ve Saklama Numunelerinin Miktarı

1. Referans numunesi, Bakanlıkça değerlendirilmiş ve onaylanmış Ruhsatlandırma Dosyası gereğince seri üzerinde en az iki tam analitik kontrolün yapılmasına izin verecek miktarda olmalıdır. Öyle yapılması gerektiğinde her bir analitik kontrolü yaparken açılmamış ambalajlar kullanılmalıdır. Bununla ilgili teklif edilecek her türlü istisnai durum yetkili otorite tarafından kabul edilmeli ve onaylanmalıdır.
2. Uygulanabildiği yerlerde, referans numunelerinin ve gerekliyse saklama numunelerinin miktarı ile ilgili Bakanlıkça yapılan düzenlemeler izlenmelidir.
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. (İşlemin başlangıcı ve bitişi). Eğer bir seri iki farklı ambalajlama operasyonu ile ambalajlanıyorsa, her bir ambalajlama operasyonundan en az bir saklama numunesi alınmalıdır. Bununla ilgili teklif edilecek her türlü istisnai durum Bakanlık tarafından kabul edilmeli ve onaylanmalıdır.
4. 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.

Saklama Koşulları

5. Saklama koşulları ruhsat dosyası bilgilerine uygun olmalıdır (örnek: uygun yerlerde soğutulmuş saklama).

Yazılı Anlaşmalar

6. Ruhsat sahibi, seri serbest bırakılmasından sorumlu yetkili kuruluşla aynı değilse, referans/saklama numunelerinin alınma ve saklanma sorumluluğu İyi İmalat Uygulamaları kılavuzunun bölüm 7'sine uygun olarak iki taraf arasında yapılacak yazılı bir anlaşma ile tanımlanmalıdır. Bu, serinin toplam sorumluluğunun dışındaki bir yerde sürdürülen herhangi bir üretim veya seri salım aktivitesi için geçerlidir. Ve referans ve saklama numunelerini alan ve saklayan her farklı yer arasındaki düzenlemeler yazılı bir anlaşma ile belirlenecektir.
7. 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.
8. Bitmiş ürünün üretimine birden fazla yer iştirak etmişse, yazılı anlaşmalara erişim; referans ve saklama numunelerinin alımını ve yerini kontrol etmede kilit rol oynar.

Referans Numuneleri - Genel Noktalar

9. Referans numuneleri analiz amaçlıdır ve bu yüzden uygun bir biçimde, valide edilmiş metot bilgisine sahip bir laboratuvarın kullanımına sunulmalıdır.
10. Referans numuneleri, seri serbest bırakmasının yapıldığı yerde saklanmalıdır.

Saklama Numuneleri - Genel Noktalar

11. Bir saklama numunesi bitmiş bir ürün serisini dağıtıldığı şekliyle temsil etmelidir ve Bakanlık mevzuatı ve ruhsatlandırma iznine uygun teknik olmayan özelliklerinin doğrulanabilmesi için denetlenmesi gerekir.
12. Saklama numuneleri aşağıda belirtilen şekilde tutulmalıdır;
13. İmal ürünler için, ruhsat sahibi firma ile serilerin serbest bırakıldığı yer aynıysa, saklama numuneleri serbest bırakılan yerde saklanmalıdır. İmal ürünlerde, ruhsat sahibi firma ile ürünün serbest bırakıldığı yer farklıysa, saklama numunelerinin saklanacağı yer, tarafların aralarında yaptıkları anlaşmaya dayanmalıdır.

İthal edilmiş ürünler için Referans ve Saklama Numuneleri

14. İthal ürünler için, ithalatçı firma her seriye dair saklama numuneleri üretici tarafından alınmışsa da, ülkemiz için ayrı saklama numuneleri tutulması gerekmektedir. Böyle durumlarda, ithalatçı firmanın orjin firmayla anlaşma yapması esasına dayandırılmalıdır.
15. Sekonder ambalajın açılmadığı, hiç veya çok az ürün karışıklığı riski olduğundan sadece kullanılan ambalajlama materyalinin saklanması gerekir.
16. Sekonder ambalajın açıldığı durumlarda, örneğin kartonu veya kullanım klavuzunu değiştirmek için, bir araya getirme süreci sırasında ürün karışıklığı riski olduğundan dolayı, ürünü ihtiva eden, ambalajlama işlemi başına bir saklama numunesi alınmalıdır. Karışıklık durumundan kimin sorumlu olduğunun tanımlanması (Orijinal üretici veya paralel ithalat toplayıcısı) çok önemlidir çünkü bu, herhangi bir geri çekme durumunun sınıfını etkileyebilir.

Üretici Firmanın Kapandığı Durumlarda Referans ve Saklama Numuneleri

17. Üreticinin kapandığı ve üretim yeri izin belgesinin teslim edildiği, iptal olduğu veya artık var olmadığı durumlarda, halen daha piyasada o üretici tarafından üretilmiş olan ve son kullanım tarihi geçmemiş ilaç ürün serileri bulunabilir. Bu serilerin pazarda kalabilmesini sağlamak için üretici, referans ve saklama numunelerinin (ve ilgili İİU dokümanlarının) izinli bir saklama yerine nakledilmesini sağlayacak detaylı ayarlamalar yapmalıdır. Üretici, saklama ayarlamalarının yeterli ve numunelerin, eğer gerekliyse, ulaşılabilir ve analiz edilebilir olduğu konusunda Bakanlığı tatmin etmelidir.
18. Eğer üretici gerekli ayarlamaları yapacak pozisyonda değilse bu iş bir başka üreticiye devredilebilir. Ruhsat sahibi bu tür bir devir işinden ve gerekli bilgilerin Bakanlığa tedarik edilmesinden sorumludur.

EK- 16

KALİTE RİSK YÖNETİMİ

Prensip

Risk Yönetim prensipleri finans, sigorta, mesleki güvenlik, kamu sağlığı, farmakovijilans ve bu endüstrilere düzenleme getiren resmi otoriteler tarafından etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Günümüzde kalite risk yönetiminin eczacılık endüstrisinde bazı kullanım örneklerinin bulunmasına rağmen bunlar kısıtlıdır ve risk yönetiminin yapabileceği katkıların tamamını bütünüyle temsil etmemektedirler. Buna ek olarak kalite sistemlerinin önemi eczacılık endüstrisinde tanınmıştır ve kalite risk yönetiminin etkin bir kalite sisteminin parçası olduğu aşikardır.

Risk, genellikle zararın olma olasılığıyla o zararın şiddetinin bir kombinasyonudur. Yine de farklı menfaat sahipleri arasında risk yönetimi uygulaması hakkında ortak bir anlayış elde etmek çok güçtür çünkü her menfaat sahibi farklı potansiyel zarar görebilir, olabilecek her zarar için farklı bir olasılık yürütecek ve her zararla ilgili farklı bir zararlılık derecesi algılayacaktır. Eczacılık hususunda hastalardan tıbbi pratisyenlere ve resmi otoriteden endüstriye kadar çok çeşitli menfaat sahipleri bulunsun da risk yönetimiyle hastanın korunmasının başlıca öneme sahip olduğu düşünülmelidir.

Bir ilaç ürününün bileşenleriyle birlikte üretimi ve kullanımı, ister istemez belli bir risk derecesini beraberinde getirecektir. Onun kalitesiyle ilgili risk, toplam riskin sadece bir bileşenidir. Ürünün yaşam döngüsü boyunca kalitesinin korunmasının önemini anlamak önemlidir, öyle ki ilaç 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 ürünüyle ilgili daha yüksek kalite güvencesi verebilir. Buna ek olarak, kalite risk yönetiminin kullanılması kaliteyle ilgili problem çıktığında karar vermeye katkıda bulunabilir. Etkin kalite risk yönetimi daha iyi ve daha bilgilili kararların alınmasına olanak sağlar, potansiyel risklerle baş etmek hususunda firmanın yeteneği hakkında denetim yetkililerine daha iyi bir güvence sağlar ve doğrudan resmi otoritelerce oluşabilecek kusurun seviyesi ve çapını olumlu olarak etkiler.

Bu dokümanın amacı kalite risk yönetimine sistematik bir yaklaşım sunmaktır. Ve ilaç endüstrisi ve düzenleyici otorite çevresi dahilindeki diğer ICH Kalite doküman ve tamamlayıcılarını, var olan kalite pratiklerini, gereklilikleri, standartları ve kılavuzları destekleyerek ama onlardan bağımsız bir temel veya kaynak doküman olarak iş görmektedir. Özellikle, ürünün yaşam döngüsü boyunca ilaç ürünlerin ve ilaç maddelerinin kalitesiyle alakalı olarak hem sorumlu resmi otoriteler hem de endüstri tarafından alınan daha etkin ve tutarlı riske dayalı kararların alınmasını sağlayarak bazı kalite risk yönetimi gereçleri ve prensipleri hakkında rehberlik sağlar. Mevcut yasal düzenlemelerin getirdiği gerekliliklerin ötesinde yeni beklentiler yaratması amaçlanmamıştır.

Resmi bir risk yönetim işleminin kullanımı ne her zaman uygundur ne de hep gereklidir (Tanınmış gereçler ve/veya dahili prosedürler kullanmak, örnek: standart işlem prosedürleri). Resmi olmayan risk yönetim işlemlerinin kullanımı (tecrübeye dayalı gereçler ve/veya dahili prosedürler) de kabul edilebilir. Kalite risk yönetiminin uygun kullanımı, endüstrinin resmi otorite gerekliliklerine uyma zorunluluğunu kolaylaştırır da bertaraf etmez.

Ve endüstri ve sorumlu resmi otoriteler arasında uygun biçimde yapılan iletişimin yerini tutamaz.

Kapsam

Yeni İİU'nun ek 20'si Kalite Risk Yönetimi ICH Q9 kılavuzuna denk gelir. İİU ve diğer kalite gereklilikleriyle uyumluluğu kolaylaştırarak kalite risk yönetimine sistematik bir yaklaşım hakkında rehberlik sağlar. Resmi bir kalite risk yönetimi yaklaşımını uygularken kullanılacak işlemler, metotlar ve araçlar için seçenekler ve kullanılacak prensipleri kapsar.

Tutarlılığı sağlamak adına Kalite Yönetimi İİU bölüm I kısım 1, kalite sistemi çerçevesi dahilinde kalite risk yönetiminin farklı yönlerini kapsayacak şekilde tashih edilmiştir. Benzer bir tashih kılavuzun bölüm II'si için planlanmaktadır. İİU kılavuzunun diğer kısımları, söz konusu bölümlerin gelecekteki daha geniş tashihleri, kalite risk yönetiminin durumlarını kapsayacak şekilde düzenlenebilir.

İİU bölüm I ve II'de bulunan kalite yönetimi hakkındaki kısımların tashihiyle kalite risk yönetimi, üreticinin kalite sistemi içinde gerekli bir hale getirilmiştir. Ek 20'nin kendisi herhangi bir nizami beklenti oluşturmak amaçlı değildir. O, uluslararası tanınmış risk yönetim metodlarının ve gereçlerinin bir dökümünü potansiyel uygulamaların bir listesiyle birlikte üreticinin takdirine sunmaktadır.

ICH Q9 kılavuzunun öncelikli olarak insanlarca kullanılan ilaçları hedef alan kalite risk yönetimi için geliştirildiği anlaşılmaktadır. Ek 20'nin yürürlüğe girmesiyle kalite risk yönetimi ile ilgili işlemler, metodlar ve gereçler gibi kılavuzun faydalı kısımları veterinerlik sektöründe kullanılabilir hale gelmiştir.

İİU öncelikli olarak üreticilere hitap ederken, ICH Q9 başka kalite kılavuzlarıyla ilintilidir ve düzenleyici otoriteler için özel bölümleri kapsar. Yine de tutarlılık ve bütünlük adına ICH Q9 kılavuzu tamamen İİU Ek 20'ye aktarılmıştır.

Amaç

Bu kılavuz eczacılık kalitesinin farklı yönlerine uygulanabilecek olan kalite risk yönetimi prensiplerini ve örneklerini içerir. Bu yönler şunları kapsamaktadır: ilaç ürünleri, biyolojik veya biyoteknolojik ürünlerin (ilaç ürünleri, biyolojik ve biyo-teknolojik ürünlerdeki ham maddelerin, solventlerin, yardımcı maddelerin, ambalajlama ve etiketleme materyallerinin kullanımı kapsayarak) yaşam döngüsü boyunca süren geliştirme, üretim, dağıtım ve denetleme ve arz/inceleme süreçleri.

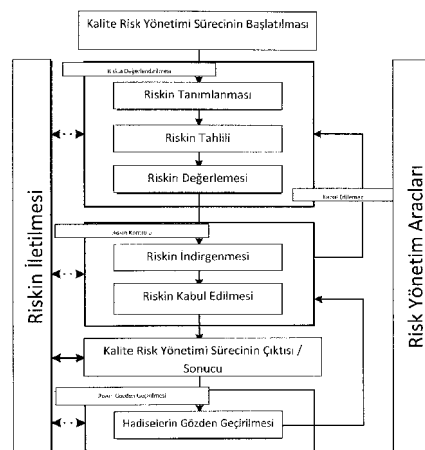
Kalite Risk Yönetimini Prensipleri

1. Kalite risk yönetiminin başlıca iki prensibi şunlardır:
 - 1.1. Kalite riskinin değerlendirilmesi bilimsel bilgilere dayanmalı ve nihai olarak hastanın korunmasıyla ilintili olmalıdır;
 - 1.2. Çabanın seviyesi, formalite ve kalite risk yönetim sürecinin dokümantasyonu, risk seviyesiyle orantılı olmalıdır.

Genel Kalite Risk Yönetimi Süreci

2. Kalite Risk yönetimi, tüm yaşam döngüsü boyunca ilacın kalitesinin ölçülmesi, kontrolü, iletişimi ve incelenmesinin sistematik sürecidir. Kalite risk yönetiminin bir modeli şema ile gösterilmiştir (Resim 1). Başka modeller de kullanılabilir. Çerçevenin her bir bileşeni üzerindeki vurgu vakadan vakaya değişecektir. Ama genel işlem, elemanların hepsinin söz konusu risk ile orantılı detaylılık seviyesinde olduğu farz ederek oluşturulmuştur.

Resim Resim1: Tipik bir risk yönetim sürecine genel bakış



Karar verme noktaları yukarıdaki şemada gösterilmemiştir çünkü kararlar sürecin herhangi bir anında verilebilir. Bu kararlar, bir önceki adıma dönüp risk modellerini ayarlamak için daha fazla bilgi aramak, hatta söz konusu kararı destekleyen bilgilere dayalı risk yönetim işlemini bitirmek dahi olabilir. Not: Akış şemasındaki "Kabul edilemez" ibaresi sadece durumsal, yasal veya düzenleyici gerekliliklere işaret etmez ayrıca risk ölçüm işleminin yeniden ele alınmasına ihtiyaç duyulduğunu gösterir.

Sorumluluklar

3. Kalite risk yönetimi aktiviteleri genelde ama her zaman olmamak kaydıyla disiplinler arası takımlar tarafından üstlenilir. Takımlar oluştuğunda, kalite risk yönetimi konusunda bilgi sahibi kişilere ek olarak uygun alanlarda uzmanlığı bulunan kişiler de kapsanmalıdır (örnek: kalite birimi, iş geliştirme, mühendislik, nizami işler, üretim operasyonları, satış ve pazarlama, yasal işler, istatistik ve klinik)
4. Karar alanların şunları yapması gerekir:
 - 4.1. Organizasyonlarının çeşitli fonksiyonları ve departmanları arasındaki kalite risk yönetiminin koordine edilmesi sorumluluğunu almak
 - 4.2. Bir kalite risk yönetimi işlemini tanımlamak, konuşlandırmak ve incelemek ve yeterli kaynakların erişilebilir durumda olmasını sağlamak

Bir Kalite Risk Yönetim İşlemine Başlamak

5. Kalite risk yönetimi, riske yönelik bilimsel temellere dayalı kararlar verebilmek için koordine etme, kolaylaştırma ve geliştirme amaçlı dizayn edilmiş sistematik süreçleri kapsamalıdır.
6. Bir kalite risk yönetim sürecini başlatmak ve planlamak için kullanılacak olası adımlar şunları kapsayabilir:
 - 6.1. Risk potansiyelini tanımlayan ilgili varsayımları kapsayacak şekilde problem ve/veya risk sorusunu tanımlamak
 - 6.2. Risk değerlendirmesiyle ilgili potansiyel zararlılık, ziyan veya insan sağlığı üstündeki etkisinin geçmiş bilgileri ve/veya verilerini derlemek
 - 6.3. Bir lider ve gerekli kaynakları tespit etmek.
 - 6.4. Risk yönetim süreci için kronolojik sıralamayı, çıktıları ve makul seviyede kararları belirlemek

Risk Değerlendirmesi

7. Risk değerlendirmesi tehlikelerin tanımlanmasını ve bu tehlikelere maruz kalındığında açığa çıkan risklerin değerlendirilmesi 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 örneklerle 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:
 - 7.1. Ne yanlış gidebilir?
 - 7.2. Yanlış gitmesinin olasılığı (ihtimali) nedir?
 - 7.3. Sonuçlar (zorluk derecesi) nedir?
8. *Risk tanımlaması* risk sorusuna veya problem tanımına atıfta bulunan tehlikeleri tanımlamak adına bilgilerin sistematik kullanımınıdır. Bilgiler, menfaat sahiplerinin endişeleri, geçmiş verileri, bildirilen fikirleri içerebilir. Risk tanımı olası çözümleri kapsayacak şekliyle "Ne yanlış gidebilir?" sorusuna atıfta bulunur. Bu, kalite risk yönetiminin daha ileri adımları için bir temel oluşturur.
9. *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.

10. *Risk değerlendirmesi* tanımlanmış ve analiz edilmiş riski verilmiş olan risk kriterleriyle karşılaştırır. Risk değerlendirmesi delilin gücünü her üç temel soru için ele alır.
11. Etkin bir risk ölçümünde veri grubunun sağlamlığı çok önem taşır çünkü o, ürünün kalitesini tayin eder. Belirsiz varsayımları ve makul kaynakları ortaya çıkarmak bu ürünün güvenilirliği artırır ve/veya onun kısıtlamalarının tanımlanmasına yardımcı olur. "Belirsizlik, bir işlem hakkında ve onun beklenen veya beklenmeyen değişkenleri hakkında eksik bilgi sahibi olmanın kombinasyonuna dayanır. Tipik belirsizlik kaynakları, bilgide eksiklikleri, eczacılık biliminde ve sürecin kavranmasındaki eksiklikleri, tehlike kaynaklarını (örnek: bir işlemin başarısızlık koşulları, değişkenlik kaynakları) ve problemlerin tespit edilme olasılıklarını kapsar.
12. 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 olasılabilirlik ve şiddet seviyesini bir araya getirmek için relatif bir risk önlemi kullanırlar. Bir puanlama sistemi içindeki ara adımlar için bazen nicel risk tahmini kullanılır.

Risk Kontrolü

13. Risk kontrolü risklerin azaltılması ve/veya kabullenilmesine karar verilmesini kapsar. Risk kontrolünün amacı riski kabul edilebilir bir seviyeye indirmektedir. Risk kontrolü için kullanılan çaba miktarı riskin ehemmiyetiyle doğru orantılı olmalıdır. Karar verenler risk kontrolünün en uygun seviyesini anlayabilmek için çıkar-maliyet analizi dahil olmak üzere değişik işlemler kullanabilirler.

Risk kontrolü şu aşağıdaki sorulara odaklanabilir:

- 13.1. Risk kabul edilebilir bir seviyenin üstünde mi?
- 13.2. Riskleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için ne yapılabilir?
- 13.3. Çıkarlar, riskler ve kaynaklar arasındaki uygun denge nedir?
- 13.4. Yeni riskler kontrol altındaki tanımlanmış risklerin bir sonucu olarak mı ortaya çıkmışlardır?
14. *Riskin azaltılması* risk belirli bir (kabul edilebilirlik) sınırını aştığında, kalite riskini hafifletmek veya ondan kurtulmak amaçlı işlemlere odaklanır(Şekil 1'e bakın). Risk azaltılması zararın olasılığını veya şiddetini hafifletecek eylemleri kapsayabilir. Kalite risklerinin ve tehlikelerin tespit edilebilirliğini arttıran işlemler de risk kontrol stratejisinin bir parçası olarak kullanılabilir. Risk azaltma önlemlerinin uygulanması sisteme yeni riskler getirebilir veya diğer var olan risklerin önemini arttırabilir. Bu nedenle bir risk azaltma işlemini yürürlüğe koyduktan sonra herhangi bir olası risk değişimini tanımlamak ve değerlendirmek için risk değerlendirmesine yeniden dönmek uygun olacaktır.
15. *Riskin kabulü* riski kabul etmek için verilen karardır. Risk kabulü arta kalan riskin resmi olarak kabul edilmesi olabilir veya arta kalan risklerin belirlenmediği pasif bir karar olabilir. Bazı tehlike biçimleri söz konusu olduğunda, en iyi kalite risk yönetim uygulamaları bile riski tamamen ortadan kaldıramaz. Bu durumlarda uygun risk yönetim stratejisinin uygulandığının ve kalite riskinin belirgin (kabul edilebilir) bir seviyeye indirildiğinin kabul edilmesi gerekir. Bu belirgin (kabul edilebilir) seviye pek çok parametreye dayanacak ve hakkında durum bazında karar verilecektir.

Risk İletişimi

14. *Risk iletişimi* karar mercileri ve diğerleri arasındaki risk ve risk yönetimini hakkında bilgilerin paylaşılmasıdır. Taraflar risk yönetim işleminin herhangi bir safhasında iletişime geçebilirler. (Şekil 1'deki noktalı oklara bakın). Kalite risk yönetim sürecinin ürünü/sonucu uygun biçimde müzakere edilmeli ve belgelenmelidir (Şekil 1'deki düz oklara bakın). İletişim ilgili taraflardan şunları kapsayabilir;

Bakanlık ve endüstri, endüstri ve hasta, bir firma içinde, endüstri ve Bakanlık vs. Kapsam dahilindeki bilgiler kalite riskinin varlığı, doğası, şekli, olasılığı, şiddeti, kabul edilebilirliği, kontrolü, düzeltilmesi, tespit edilebilirliği ve diğer yönlerini kapsar. Her biri için ayrı ayrı, bütün risk kabulleri için iletişim kurmaya gerek yoktur. Endüstri ve yetkili otoriteler arasındaki kalite risk yönetimi kararları ile ilgili iletişim, talimatnamelerde ve kılavuzlarda belirtilen ve halihazırda var olan kanallar kullanılarak yerine getirilebilir.

Risk İncelemesi

15. *Risk yönetimi* kalite yönetim sürecinin sürekli devam eden bir kısmı olmalıdır. Olayları incelemek ve denetlemek için bir mekanizma kurulmalıdır.

Risk yönetim sürecinin ürün/sonuçları yeni bilgi ve deneyimleri göz önünde bulunduracak şekilde incelenmelidir. Bir kere kalite risk yönetim süreci başladığında, bu süreç orijinal kalite risk yönetim kararlarını etkileyebilecek olan olaylar üzerinde kullanılmak üzere devam etmelidir. Bu olaylar planlı (örnek: ürün incelemesinin sonucu, denetimler, tetkikler, değişim kontrolü) veya plansız olabilir (örnek: başarısızlık araştırmalarının ana nedeni, geri çekme). Herhangi bir incelemenin tekrarı riskin seviyesine bağlı olmalıdır. Risk incelemesi, risk kabul kararlarının yeniden gözden geçirilmesini kapsayabilir (bölüm 4.4)

Risk Yönetim Yöntemi

16. Kalite risk yönetimi, karar verme üzerine bilimsel ve pratik bir yaklaşımı destekler. Riskin olasılığını, şiddetini ve bazen tespit edilebilirliğini ölçen güncel bilgilere dayalı kalite risk yönetim sürecinin adımlarını yerine getiren dokümanlaştırılmış, saydam ve yeniden oluşturulabilir metotlar sağlar.

Geleneksel olarak, kalite riski, mesela bir dizi gözlem, eğilim ve başka verilere dayalı çeşitli resmi olmayan yollarla (deneyime dayalı ve/veya dahili prosedürler) ölçülür ve idare edilir. Bu yaklaşımlar, şikayetlerle ilgilenilmesi, kalite hataları, sapmalar ve kaynakların tayin edilmesi gibi başlıkları destekleyecek işe yarar veriler sağlamaya devam eder.

Buna ek olarak, ilaç endüstrisi ve resmi otorite bilinen risk yönetim gereçlerini ve/veya dahili prosedürleri (örnek: standart işlem prosedürleri) kullanarak riski ölçebilir ve denetleyebilirler. Aşağıda bu gereçlerin özet bir listesi bulunmaktadır (Ek 1'de ve bölüm 8'de daha fazla detay bulunabilir):

- 13.1. 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)
- 16.2. Risk Sıralaması ve Filtreleme
- 16.3. Destekleyici İstatistiksel Gereçler

Bu gereçlerin, ilaç maddesi ve ilacın kalitesi ile ilgili belirli bölgelerde kullanılacak şekilde adapte edilmesi uygun olabilir. Kalite risk yönetim metotları ve destekleyici istatistiksel gereçler bir arada kullanılabilir. (örnek: Olasılıklı Risk Ölçümü). Kombine kullanım, kalite risk yönetim prensiplerini kolaylaştıracak esnekliği sağlar.

Kalite risk yönetiminin resmiyet ve sıklık derecesi uygun bilgileri yansıtmalı ve söz konusu durumun karmaşıklığı ve/veya kritikliği ile orantılı olmalıdır.

Kalite Risk Yönetiminin Endüstri ve Yasal Düzenlemelerle Bütünleştirilmesi

17. Kalite Risk yönetimi, kalite sistemlerine entegre edildiğinde bilimsel temelleri olan ve pratik kararları destekleyen bir süreçtir (Ek II'ye bakın). Girişte ana hatları çizildiği üzere, kalite risk yönetiminin uygun kullanımı endüstrinin yasal gerekliliklere uyma zorunluluğunu ortadan kaldırmaz. Yine de etkin kalite risk yönetimi daha iyi ve daha çok bilgi içeren kararların alınmasını kolaylaştırır, Bakanlığa firmanın potansiyel risklerle baş edebileceği konusunda daha fazla güvence verir ve Bakanlığın doğrudan gözden geçirme seviyesi ve çapını olumlu olarak etkileyebilir. Buna ek olarak kalite risk yönetimi, kaynakların tüm taraflarca daha iyi kullanımını

kolaylaştırır.

18. 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.
19. Kalite risk yönetimi var olan işlemlere entegre edilmeli ve uygun biçimde belgelenmelidir. Ek II bir dizi ilaç işleminde kullanıldığında bilgi sağlayacak kalite risk yönetim işlemlerinin kullanımı ile ilgili durum örnekleri sağlamaktadır. Bu örnekler sadece açıklama amacıyla kullanılmıştır ve belirleyici ve kapsamlı bir liste olarak düşünülmemelidir. Bu örneklerin mevcut yönetmeliklerde belirlenenin ötesinde yeni beklentiler yaratması amaçlanmamıştır.
20. Endüstri ve yasal işlem örnekleri (Ek II'ye bakın):
 - 20.1. Kalite yönetimi
21. Endüstri işlem ve aktivite örnekleri (Ek II'ye bakın):
 - 21.1. Geliştirme
 - 21.2. Tesis, ekipman ve altyapı
 - 21.3. Materyal yönetimi
 - 21.4. Üretim
 - 21.5. Laboratuvar kontrolü ve stabilite testi
 - 21.6. Ambalajlama ve etiketleme

Yasal işlem örnekleri (Ek II'ye bakın): •
Denetleme ve değerlendirme aktiviteleri

Tanımlar

Karar alan(lar) - Uygun ve zamanında kalite risk yönetim kararlarını alacak otorite ve yetkinliğe sahip kişi veya kişiler.

Tespit edilebilirlik - Bir tehlikenin varlığını, mevcudiyetini ve gerçeğini belirleyebilme veya keşfedebilme yetisi.

Zarar- Ürün kalitesi veya kullanılabilirliğindeki problem nedeniyle sağlığın hasar alması.

Tehlike - Potansiyel zarar verici kaynak (ISO/IEC kılavuz 51)

Ürün yaşam döngüsü - İlk geliştirmeden pazarlamaya ve ürünün artık üretilmemesine kadar, ürünün yaşamındaki tüm safhalar.

Kalite- Bir ürünün, sistemin veya işlemin bir dizi öz niteliğinin gereklilikleri yerine getirme derecesi. (İlaç materyalleri ve ilaçlar söz konusu olduğunda özellikle "kalite" için yapılmış ICH Q6a tanımına bakın).

Kalite risk yönetimi - Ürün yaşam döngüsü boyunca ilaçların kalitesinde olabilecek risklerin denetim, kontrol, iletişim ve incelenmesini amaçlayan sistematik bir süreç.

Kalite sistemi- Kalite hedeflerinin karşılandığını güvenceye alan ve kalite politikasını gerçekleştiren bir sistemin tüm yönlerinin toplamı.

Gereklilikler - Hastaların veya onların refakatçılarının beklentileri veya aşıkâr veya kesin ihtiyaçları. (örnek: Sağlık hizmeti profesyonelleri, düzenleyici kişiler ve Bakanlık). Bu dokümanda "gereklilikler" sadece durumsal, yasal veya yönetmeliksel gerekliliklere değil ayrıca bu tür ihtiyaç ve beklentilere de gönderme yapar.

Risk -Zararın olma olasılığıyla söz konusu zararın şiddetinin kombinasyonudur. (ISO/IEC kılavuzu 51)

Risk kabulü - Riskin kabul edilme kararı (ISO kılavuzu 73) Risk analizi - Tanımlanmış tehlikelerle ilişkili olan riskin tahmini.

Risk ölçümü - Bir risk yönetim süreci dahilinde alınacak olan risk kararını destekleyecek bilgileri organize etmenin sistematik bir sürecidir. Tehlikelerin tanımlanmasını ve bu tehlikelere maruz

kalınmasıyla alakalı risklerin değerlendirmesi ve analizini kapsar.

Risk iletişimi - Karar verenler ve diğer menfaat sahipleri arasındaki risk ve yönetim bilgilerinin paylaşımı.

Risk kontrolü - Risk yönetim kararlarını gerçekleştiren eylemler (ISO kılavuzu 73)

Risk değerlendirmesi - Riskin nemi belirlemek için niceliksel veya niteliksel bir derece kullanarak verilmiş risk kriterleriyle tahmini riskin karşılaştırılması.

Risk tanımlaması - Problem tanımlama veya risk sorusuna referans veren potansiyel zarar (tehlike) kaynaklarını tanımlamak için bilgilerin sistematik biçimde kullanımı.

Risk yönetimi - Riski lme, kontrol etme, iletme ve inceleme görevleri için kalite yönetimi kurallarının, prosedürlerinin ve pratiklerinin sistematik uygulaması.

Risk azaltılması - Zararın olabilme ihtimalini ve söz konusu zararın şiddetini azaltmak için yapılan eylemler

Risk incelemesi - Riskle ilgili yeni bilgi ve deneyimleri ele alarak (eğer uygunsa) risk yönetim srecininrn/sonuçlarının incelenmesi ve denetlenmesi

şiddetlilik - Zararın olası sonuçlarının ls

Menfaat sahibi - Riski etkileyebilecek, risk tarafından etkilenebilecek veya kendini risk tarafından etkilenecek şekilde algılayan her türlü birey, grup veya organizasyon. Karar alanlar ayrıca menfaat sahibi olabilirler. Bu kılavuzun amacına uygun olarak, birincil menfaat sahipleri hastalar, sağlık çalışanları, resmi otoriteler ve endüstridir.

Trend - Değişken(ler)in değişim yönüne ve oranına atıfta bulunan istatistiksel terim.

BÖLÜM II

BAŞLANGIÇ MADDELERİ OLARAK KULLANILAN AKTİF MADDELERDE TEMEL GEREKSİNİMLER

1 Giriş

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

1.1. Amaç

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

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

İİU kılavuzu bir bütün olarak, üretim yapan personel veya çevre koruması için güvenlik durumlarını kapsamaz. Bu kontroller üreticinin kendi sorumluluğu altındadır ve mevzuatın başka bölümleri tarafından idare edilmektedir.

Bu bölümün amacı ruhsatname/üretim izin belgesi gereksinimlerini tanımlamak veya farmakope gerekliliklerini değiştirmek değildir ve ruhsat veya üretim izinleri kapsamı dahilinde aktif maddelerin özel kayıt gereksinimlerini belirleyen Bakanlık yetkilerine bir etkide bulunmaz.

Kayıt dokümanlarındaki tüm taahhütler yerine getirilmelidir.

1.2. Kapsam

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

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

Sonuç olarak, bu bölüm bulk halinde ambalajlanan tıbbi ürünlere uygulanamaz. İİU kılavuzunun eklerinde, özellikle belirli tipteki aktif maddeler için ilave kılavuzların bulunduğu Ek 2'den 7'ye kadarki eklerde tanımlanan tüm diğer aktif maddelere uygulanır. Bu ekler zaman içinde yeniden incelenecektir. Ama bu süre içerisinde ve sadece bu inceleme tamamlandıktan sonra üreticiler 1 nci bölümdeki ve bunun eklerinde bahsedilen ürünlerle ilgili ekleri veya 2 nci bölümde uygulanabilir olan kısmı kullanmaya devam edebilirler.

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

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

Üretici, aktif maddenin üretimine başladığında gerekçelerini belirler ve yazılı hale getirir. Sentetik süreç için, bu nokta "Aktif Maddenin Başlangıç Materyalinin" sürece katıldığı yer olarak bilinir. Diğer süreçler için (Örneğin: Fermantasyon, ekstrasyon, saflaştırma vs..) bu gerekçeler durum bazında ifade

edilmelidir. Tablo 1 normalde Aktif Maddenin Başlangıç Materyalinin sürece ne zaman dahil olduğu hakkında rehberlik edecektir. Bu noktadan itibaren bu bölümdeki uygun İİU ara ve/veya aktif madde üretim aşamalarına uygulanmalıdır. Bu aktif maddenin kalitesinin gerçek sonuçlarını belirleyecek kritik üretim basamaklarının validasyonunu içerecektir. Yine de dikkat edilmelidir ki bir üreticinin bir üretim basamağının validasyonunun tercih edilmesi o adımın kritik olduğu anlamına gelmez. Bu dokümanın yaptığı rehberlik normalde Tablo 1'de gri olarak gösterilen adımlara uygulanacaktır. Bu, gösterilen tüm adımların tamamlanması gerektiği anlamına gelmemektedir. Üretimin; ilk basamağı-son basamağı, saflaştırma ve ambalajlama üretim prosesleri olarak aktif maddelerin üretimindeki İİU sıklığı artırılmalıdır. Granülasyon, kaplama veya partikül boyutuna uygulanan fiziksel işlemler (örneğin: öğütme, mikronize etme) gibi aktif maddeye uygulanan fiziksel işlemler en azından bu bölümün standartlarına uygun olarak yapılmalıdır. Bu bölüm belirlenmiş olan "Aktif Maddenin Başlangıç Materyalinin" ilk girişinden önceki basamaklara uygulanamaz.

Bu kılavuzların kalanında, ilaç aktif maddeleri tekrar tekrar kullanılır. Ve "aktif madde" teriminin yerine geçebileceği düşünülmelidir. 2 nci bölümün 20. kısmındaki terimler, 2 nci bölüm bağlamında ele alınmalıdır. Bazı aynı terimler hali hazırda İİU Rehberinin 1 nci bölümünde açıklanmıştır ve bunlar o yüzden 1 nci bölüm bağlamında ele alınmalıdır.

Tablo 1: Bu Kılavuzun İlaç aktif maddeleri İmalatına Tatbiki

Üretim tipi	İle belirtilen alanlar bu tip üretimde kılavuzun uygulandığı basamaklar				
Kimyasal Üretim	Çift aktif başlangıç materyallerinin üretilmesi	Çift aktif başlangıç materyellerinin sürece dahil olması	Arz mamul(ler)in üretimi	Granülasyon Ve saflaştırma	Fiziksel işlemler Ve Ambalajlama
Yıyvan kaynaklarından elde edilen İlaç aktif maddeleri	Organik, sıvı veya doku toplanması	Ezme, öğütme, saflaştırma, /veya başlangıç işlemleri	Çift aktif maddeleri Başlangıç materyallerinin sürece dahil olması	Granülasyon Ve saflaştırma	Fiziksel işlemler Ve Ambalajlama
Bitkisel ekstraktlardan alınan İlaç aktif maddeleri	Bitkilerin toplanması	Ezme ve ilk ekstraksiyon	İlaç aktif maddeleri İlk Materyallerinin sürece dahil olması	Granülasyon Ve saflaştırma	Fiziksel işlemler Ve Ambalajlama
İlaç aktif maddeleri olarak kullanılan bitkisel ekstraktlar	Bitkilerin toplanması	Ezme ve ilk ekstraksiyon		Granülasyon Ve saflaştırma	Fiziksel işlemler Ve Ambalajlama
Ezilmiş veya toz hale getirilmiş bitkilerden oluşan İlaç aktif maddeleri	Bitkilerin toplanması ve/veya Yetiştirme ve hasat etme	Ezme/ Ezme			Fiziksel işlemler Ve Ambalajlama
Biyoteknoloji : fermantasyon/ Hücre kültürü	Ana hücre bankası ve çalışan hücre bankasının kurulması	Çalışan hücre bankasının kurulumu	Hücre kültürü ve/veya Fermantasyon	Granülasyon Ve saflaştırma	Fiziksel işlemler Ve Ambalajlama
İlaç aktif maddeleri oluşturmak için "Klasik" Fermantasyon	Hücre bankasının kurulması	Çalışan hücre bankasının kurulumu	Hücrelerin fermantasyona alınması	Granülasyon Ve saflaştırma	Fiziksel işlemler Ve Ambalajlama

Artan İİU gereksinimleri:

2. Kalite Yönetimi

2.1.Genel İlkeler

- 2.1.1. Kalite, üretime dahil olan herkesin sorumluluğunda olmalıdır.
- 2.1.2. Her bir üretici, aktif yönetim katılımını ve uygun üretim personelini kapsayan yönetim kalitesi oluşturmak için etkin bir sistem kurmalı, dokümanlarını tutmalı ve hayata geçirmelidir.
- 2.1.3. Yönetim kalitesi sistemi İlaç Aktif Maddelerinin istenen kalite ve saflıkta olmasını sağlamak amacıyla hem organize yapıyı, prosedürleri, işlemler ve kaynakları hem de gerekli aktiviteleri ihtiva etmelidir. Kalite ile ilgili tüm aktiviteler tanımlanmalı ve raporlanmalıdır.
- 2.1.4. 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 tek bir kişi veya grup olarak şekillendirilebilir.
- 2.1.15. Ara mamul ve İlaç Aktif Maddelerini piyasaya sürmeye yetkili personel belirlenmeli.
- 2.1.16. Tüm kalite ile alakalı aktiviteler yapıldığı anda kayda geçirilmelidir.
- 2.1.17. Kurulu prosedürlerdeki tüm sapmalar rapor edilmeli ve açıklanmalıdır. Kritik sapmalar araştırılmalı ve araştırma ve sonuçları rapor edilmelidir.
- 2.1.18. Böyle bir kullanıma izin veren uygun sistemler olmadığı müddetçe (Örnek: 10.20 bölümünde anlatılan karantina altında salım veya değerlendirmenin tamamlanmasının beklendiği ham madde veya ara mamullerin kullanımı gibi) hiçbir materyal kalite birim(ler)inin olumlu sonuç veren değerlendirmesi olmaksızın piyasaya sürülmemeli veya kullanılmamalıdır.
- 2.1.19. Prosedürler, sorumlu personeli yönetmelik denetimleri, ciddi İİU sapmaları, ürün hataları ve bunla alakalı eylemler konusunda zamanında uyarmalıdır. (Örnek: kaliteye bağlı şikayetler, geri çekmeler, yasal eylemler. vs..)

2.2.Kalite Birimlerinin Sorumlulukları

- 2.2.1. Kalite birimleri tüm kalite ile ilgili konulara iştirak etmelidir.
- 2.2.2. Kalite birimleri tüm uygun kalite ile alakalı dokümanları incelemeli ve onaylamalıdır.
- 2.2.3. Bağımsız kalite birimlerinin asıl sorumlulukları asla başkasına devredilemez. Bu sorumluluklar yazılı olmalı ve aşağıda yazılanlarla sınırlı olmamak kaydıyla şunları içermelidir:
 - 2.2.3.1. Tüm ilaç aktif maddelerinin piyasaya salımı veya reddedilmesi. Üretici firmanın kontrolü dışındaki kullanımlarda ara mamullerin sürümü veya reddi,
 - 2.2.3.2. Ham maddeleri, ara mamulleri, ambalajlama ve etiketleme materyallerini sürmek veya reddetmek için bir sistem oluşturulması,
 - 2.2.3.3. İlaç aktif maddelerinin dağıtım onayı verilmeden önce tamamlanmış seri üretimini ve kritik işlem adımlarının laboratuvar kontrol kayıtlarının incelenmesi,
 - 2.2.3.4. Kritik sapmaların araştırıldığından ve çözümlendiğinden emin olunması,
 - 2.2.3.5. Her türlü spesifikasyonun ve ana üretim direktiflerinin onaylanması,
 - 2.2.3.6. Ara mamul veya ilaç aktif maddesi kalitesi ile alakalı tüm prosedürlerin onaylanması,
 - 2.2.3.7. İç denetimlerin (Kendi kendini denetleme) yapılmasının sağlanması;
 - 2.2.3.8. Ara mamul ve ilaç aktif maddeleri fason üreticilerinin onaylanması,
 - 2.2.3.9. Potansiyel olarak ara mamul veya ilaç aktif maddesi kalitesini etkileyecek değişikliklerin onaylanması
 - 2.2.3.10. Değerlendirme protokollerinin ve raporlarının incelemesi ve onaylanması
 - 2.2.3.11. Kalite ile alakalı şikayetlerin araştırılması ve çözülmesi
 - 2.2.3.12. Kritik ekipmanların kalibrasyonu ve bakımı için etkin sistemlerin kullanıldığından emin olunması

- 2.2.3.13. Materyallerin uygun bir şekilde test edilmesinin ve sonuçların raporlanmasının sağlanması
- 2.2.3.14. Uygun olan yerlerde ilaç aktif maddelerinin ve/veya ara mamullerin yeniden testi veya son kullanım tarihlerini destekleyecek sabit verilerin var olduğundan emin olunması,
- 2.2.3.15. Ürün kalite incelemelerinin uygulanması (Bölüm 2.5'te tanımlandığı gibi)

2.3.Üretim Aktivitelerinde Sorumluluk

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

- 2.3.1. İlaç aktif maddelerinin veya ara mamullerin üretiminde kullanılan talimatların yazılı prosedürlere uygun olarak hazırlanması, incelenmesi, onaylanması ve dağıtılması;
- 2.3.2. İlaç aktif maddelerinin ve eğer uygunsa ara mamullerin önceden onaylanmış direktiflere uygun olarak üretilmesi;
- 2.3.3. Tüm üretim seri kayıtlarının incelenmesi ve bunların tam ve imzalı olmasının sağlanması;
- 2.3.4. Tüm üretim sapmalarının raporlanıp değerlendirilmesi ve kritik sapmaların araştırılıp sonuçlarının rapor edilmesi,
- 2.3.5. Üretim tesislerinin temiz ve yeri geldiğinde dezenfekte edilmiş halde olmasının sağlanması;
- 2.3.6. Gerekli kalibrasyonların uygulanmasının ve kayıtların tutulmasının sağlanması,
- 2.3.7. Bina ve ekipman bakımının yapılmasının ve kayıtlarının tutulmasının sağlanması;
- 2.3.8. Değerlendirme protokollerinin ve raporlarının incelenip onaylanmasının sağlanması;
- 2.3.9. Üretim, işlem veya ekipmanlarla ilgili teklif edilen değişikliklerin değerlendirilmesi;
- 2.3.10. Yeni ve eğer uygunsa tadilat yapılmış tesislerin ve ekipmanların kalifikasyonu.

2.4.İç Denetimler (Kendi kendini denetleme)

- 2.4.1. İlaç aktif maddelerinin İİU prensiplerine uygun olduğunun onaylanabilmesi için onaylanmış bir çizelge dahilinde iç denetimler yapılmalıdır.
- 2.4.2. Denetim bulguları ve düzenleyici eylemler rapor edilmeli ve firma içindeki sorumlu yönetimin dikkatine sunulmalı. Üzerinde anlaşılan düzenleyici eylemler zamanında ve etkin bir biçimde yerine getirilmelidir.

2.5.Ürün Kalite İncelemesi

- 2.5.2. İlaç aktif maddelerinin düzenli kalite incelemeleri sürecinin sürekliliğini sağlama amacıyla uygulanmalıdır. Bu tür incelemeler normalde yıllık olarak yapılmalı ve rapor edilmelidir. Ve en az şunları içermelidir:
 - a) Kritik in-proses kontrolleri ve kritik ilaç aktif maddeleri test sonuçlarının incelemesi;
 - b) Belirlenmiş özellik(ler)i karşılayamayan tüm serilerin incelemesi;
 - c) Tüm kritik sapmaların veya uyumsuzlukların ve ilgili araştırmaların incelemesi;
 - d) Süreç içindeki veya analitik metotlardaki herhangi bir değişikliğin incelemesi;
 - e) Stabilitate denetim programının sonuçlarının incelemesi;
 - f) Kaliteyle alakalı tüm iadelerin, şikayetlerin ve geri çekmelerin incelemesi; ve
 - g) Düzenleyici eylemlerin yeterliliğinin incelemesi;
- 2.5.2. Bu incelemenin sonuçları değerlendirilmeli ve düzenleyici bir eylemin veya yeniden değerlendirilmenin yapıp yapılmayacağına karar verilmelidir. Bu tip düzenleyici eylemlerin nedenleri raporda belirtilmelidir. Üzerinde anlaşılan düzenleyici eylemler zamanında ve etkin bir biçimde tamamlanmalıdır.

3. Personel

3.1. Personel Kalifikasyonu

- 3.1.1. Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretimini sağlamak ve denetlemek için uygun eğitime ve/veya deneyime sahip yeterli sayıda personel bulunmalıdır.
- 3.1.2. Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretiminden sorumlu tüm personelin sorumlulukları yazılı olarak belirtilmelidir.
- 3.1.3. 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 yapılmalıdır.

3.2. Personel Hijyeni

- 3.2.1. Personel uygun temizlik ve sanitasyon koşullarına sahip olmalıdır.
- 3.2.2. Personel yapıyor oldukları üretim aktivitesine uygun temiz kıyafetler giymeli ve bu giysi belirli zamanlarda değiştirilmelidir. Gerekli olduğu zamanlarda ara mamulleri ve ilaç aktif maddelerini korumak için kafa, yüz, el ve kolları kapatan ek koruyucu aksesuarlar giyilmelidir.
- 3.2.3. Personel ara mamuller ve ilaç aktif maddeleriyle doğrudan temas kurmaktan kaçınmalıdır.
- 3.2.4. Sigara içmek, yemek yemek, içmek, sakız çiğnemek ve yiyecek saklanması üretim alanından ayrı, tayin edilmiş belli bazı bölgelerle kısıtlı olmalıdır.
- 3.2.5. Enfeksiyonlu hastalık taşıyan veya bedeninin görünen yerinde açık yaraları olan personel ilaç aktif maddelerinin kalitesini tehdit eden aktivitelerde bulunmamalıdır. Herhangi bir zamanda herhangi bir kişi (ya tıbbi muayene veya denetimcinin gözlemi sonucunda) aşık bir hastalığa veya açık yaralara sahipse koşulları düzelene kadar veya yetkili tıbbi personelin kişinin hastalığının ilaç aktif maddelerinin güvenliğini veya kalitesini tehdit etmediğine ilişkin onay verene kadar, ilaç aktif maddelerinin kalitesini kötü yönde etkileyeceği durumların dışında tutulmalıdır.

3.3. Danışmanlar

- 3.3.1. Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretim ve kontrolü konusunda tavsiyelerde bulunan danışmanların ilgili oldukları konuda tavsiyede bulunabilmeleri için yeterli eğitime, çalışmaya, deneyime ve bunların çeşitli kombinasyonlarına sahip olmaları gerekmektedir.
- 3.3.2. Kayıtlar, bu danışmanların adı, adresi, nitelikleri ve sağladıkları hizmet tipini içermelidir.

4. Binalar ve Tesisler

4.1. Tasarım ve İnşaatlar

- 4.1.1. Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretilmesinde kullanılan binalar ve tesisler binanın tipine ve durumuna göre, temizliğe, bakıma ve işlemlere yardımcı olacak şekilde konuşlandırılmalı, dizayn ve inşa edilmelidir. Tesisler potansiyel kontaminasyonu en aza indirecek şekilde dizayn edilmelidir. Ara mamul ve ilaç aktif maddeleri için mikrobiyolojik şartların belirlendiği yerlerde, tesisler mikrobiyolojik kontaminantlara maruz kalmayı kısıtlayacak şekilde uygun bir biçimde dizayn edilmelidir.
- 4.1.2. Binalar ve tesislerdeki ekipman ve materyaller, karışıklığa ve kontaminasyona neden olmayacak şekilde düzenli bir biçimde yerleştirilebilecek yeterli alana sahip olmalıdır.
- 4.1.3. Ekipmanın kendisinde (Örnek: kapalı veya muhafazalı sistemlerde) yeterli derecede koruması olan ekipmanlar bina dışında konuşlandırılabilir.
- 4.1.4. Binalar ve tesislerdeki personel ve malzeme akışı; karışıklığı ve kontaminasyonu önleyecek şekilde dizayn edilmelidir.
- 4.1.5. Şu aşağıdaki aktiviteler için belirli bölgelerin veya başka kontrol sistemlerinin olması gereklidir:

- 4.1.5.1. Gelen materyallerin, bekleyen serbest bırakmaların veya iadelerin alındıkları, tanımlanması, örneklenmesi ve karantinası;
 - 4.1.5.2. Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin salım veya iade öncesi karantinaya alınması;
 - 4.1.5.3. Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin örneklenmesi;
 - 4.1.5.4. Daha ileri seviye bir tahliye işlemi öncesi(Örnek: iade, yeniden işleme veya imha etme) reddedilen malların tutulması.
 - 4.1.5.5. Serbest bırakılan materyallerin saklanması;
 - 4.1.5.6. Üretim operasyonları;
 - 4.1.5.7. Ambalajlama ve etiketleme işlemleri; ve
 - 4.1.5.8. Laboratuvar işlemleri;
- 4.1.6. 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.
- 4.1.7. 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 ara mamul ve ilaç aktif maddelerinin üretim sürecini kötü yönde etkilememesi gerekmektedir.

4.2. Alt Yapı Hizmetleri

- 4.2.1. Üretim kalitesini etkileyecek tüm altyapı 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 elde bulundurulmalıdır.
- 4.2.2. Uygun yerlerde yeterli havalandırma, hava filtrelenmesi ve egzoz sistemleri sağlanmalıdır. Bu sistemler kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon riskini en alt seviyeye çekecek şekilde dizayn edilmeli ve yapılmalıdır. Ve bu sistemler üretim aşamasının durumuna göre hava basıncı, mikro organizma (eğer varsa), toz, nem ve ısıyı kontrol eden ekipmanlarla donatılmalıdır. İlaç aktif maddelerinin açığa çıkarıldığı bölgelerde özel bir dikkat sarf edilmelidir.
- 4.2.3. Eğer hava, üretim alanlarında sirküle ediliyorsa kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon riskini kontrol etmek için uygun önlemler alınmalıdır.
- 4.2.4. Kalıcı olarak kurulan hatlar açık olarak tanımlanmalıdır. Bu durum belirli hatlar, dokümantasyon, bilgisayar kontrol sistemleri veya alternatif amaçlı hatlar olarak tanımlanarak sağlanabilir. Hatlar, ilaç aktif maddeleri ve ara mamullerin kontaminasyonuna neden olmayacak şekilde yerleştirilmelidir.
- 4.2.5. Kanalizasyon uygun boyutta olmalı ve eğer uygunsa bir hava freni veya ters sifon etkisini engelleyecek bir alet kurulmalıdır.

4.3. Su

- 4.3.1. İlaç aktif maddelerini üretiminde kullanılan suyun kullanıldığı amaca uygun olduğu gösterilmelidir.
- 4.3.2. Aksi belirtilmediği müddetçe işlem suyu asgari olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün belirttiği içme suyu kalitesini karşılamalıdır.
- 4.3.3. Eğer içme suyu, ilaç aktif maddelerinin kalitesini sağlayacak kadar yeterli değilse ve daha sıkı kimyasal ve/veya mikrobiyolojik su kalitesi şartlarına ihtiyaç duyuluyorsa, fiziksel/kimyasal özellikler, toplam mikrobiyal sayısı, zararlı organizmalar ve/veya endotoksinler için uygun şartlar oluşturulmalıdır.
- 4.3.4. İşlemden kullanılan su, üretici tarafından belli bir kaliteyi yakalaması için işlemden geçiriliyorsa işleme süreci değerlendirilmeli ve uygun eylem sınırları dahilinde gözlenmelidir.
- 4.3.5 Steril olmayan bir ilaç aktif maddesi üreticisi, onun steril bir ilaç üretimi için daha fazla işleme sokulmaya uygun olduğunu iddia eder veya niyetlenirse, son izolasyonda ve saflaştırma aşamalarında

kullanılan su incelenmeli ve toplam mikrobiyal sayısı, zararlı organizmalar ve endotoksin kontrolü yapılmalıdır.

4.4. Muhafaza Etme

- 4.4.1. Penisilin veya sefalosporin gibi yüksek hassasiyetteki maddeler üretilirken tesisler dahil olmak üzere özel olarak tahsis edilmiş üretim alanları ve hava işleme ve/veya koşullandırma ekipmanları kullanılmalıdır.
- 4.4.2. Geçerli inaktivasyon ve temizlik prosedürleri tesis edilip sürdürülmediği takdirde, hastalık bulaştırıcı veya yüksek farmakolojik aktivite veya toksisite içeren maddeler söz konusu olduğunda da özel tahsis edilmiş alanlar düşünülmelidir. (Örnek: Belli bazı steroidler veya sitotoksik anti-kanser etken maddeleri.).
- 4.4.3. Personelin ve malzemelerin örneğin bir tahsis edilmiş bölgeden bir başkasına giderken çapraz kontaminasyonunun engellenebilmesi için uygun önlemler alınmalı ve uygulanmalıdır.
- 4.4.4. Herbisid ve pestisid gibi yüksek toksisiteye sahip ilaç olmayan materyallerin üretim aktivitelerinde (Tartma, öğütme ve ambalajlama dahil) ilaç aktif maddelerini üretiminde kullanılan bina veya ekipmanlar kullanılmamalıdır. Bu tür yüksek toksisiteye sahip materyallerin tutulması ve saklanması, ilaç aktif maddelerinden ayrılmalıdır.

4.5. Işıklandırma

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

4.6. Kanalizasyon ve Atıklar

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

4.7. Sanitasyon ve Bakım İşleri

- 4.7.1. Ara mamul ve ilaç aktif maddelerini üretiminde kullanılan binalar düzgün biçimde bakılmalı, tamir edilmeli ve temiz koşullarda bırakılmalıdır.
- 4.7.2. Sanitasyon sorumluluğu verilmesi için yazılı prosedürler uygulanmalıdır ve bu prosedürlerde bina ve tesis temizliğinde kullanılacak temizlik şemaları, metotları, ekipmanları ve malzemeleri belirtilmelidir.
- 4.7.3. Ekipmanların, ham maddelerin, ambalajlama/etiketleme materyallerinin, ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin kontaminasyonunu önlemek için uygun rodentisid, insektisid, fungusit ve fumigasyon maddelerinin kullanılmasında gerekli olduğu takdirde yine yazılı prosedürler uygulanmalıdır.

5. İşlem Ekipmanları

5.1. Tasarım ve Üretim

- 5.1.1. Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretilmesinde kullanılan ekipmanlar uygun dizayn ve boyuta sahip olmalı ve amaçlandığı işe, temizliğe, sanitizasyona (gerekli olduğunda) ve bakıma uygun şekilde yerleştirilmelidir.
- 5.1.2. Ekipmanlar; ham madde, ara mamul veya ilaç aktif maddelerine temas eden yüzeylerinin yasal veya diğer oluşturulmuş şartların ötesinde bir değişikliğe neden olmayacak şekilde üretilmelidir.
- 5.1.3. Üretim ekipmanları sadece yetkili olduğu kendi operasyon bölgesi sınırlarında kullanılmalıdır.

- 5.1.4. İlaç aktif maddeleri veya ara mamullerin üretilmesinde kullanılan kalıcı olarak kurulmuş işlem hatları ve büyük ekipmanlar (örnek: reaktörler, saklama kapları) uygun şekilde tanımlanmalıdır.
- 5.1.5. Kaydırıcı, ısıtma sıvısı veya soğutucu gibi ekipmanın çalışmasıyla alakalı her türlü malzeme, ilaç aktif maddeleri ve ara mamul kalitesiyle ilgili resmi ve diğer belirlenmiş şartları değiştirmemesi için ilaç aktif maddelerine ve ara mamullere temas etmemelidir. Bunun ötesindeki her türlü sapma malzemenin amacının etkinliğine zarar vermemeyi garantileyecek şekilde ele alınmalıdır. Uygun olduğu yerlerde gıda sınıfındaki kaydırıcılar ve yağlar kullanılmalıdır.
- 5.1.6. Kapalı veya ağız sıkı kapanmış ekipman uygun olduğu yerlerde kullanılmalıdır. Açık ekipman kullanıldığında veya ekipman açıldığında kontaminasyon riskini azaltmak için uygun önlemler alınmalıdır.
- 5.1.7. Ekipman ve kritik kurulumlar için bir dizi güncel çizimler bulundurulmalıdır. (Örnek: cihazlar ve yardımcı sistemler).

5.2. Ekipman Bakımı ve Temizlik

- 5.2.1. Şemalar ve prosedürler (sorumluluk üstlenme belgesi dahil) ekipmanların koruyucu bakımını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.
- 5.2.2. İlaç aktif maddelerinin ve ara mamullerin üretiminde kullanılmak üzere işleme alınan ekipmanın temizliği ve sürekliliği için yazılı prosedürler belirlenmelidir. Temizlik prosedürleri operatörlerin her tip ekipmanı üretken ve etkin bir biçimde temizlemesi sağlayacak şekilde yeterli detayı içermelidir. Bu prosedürler şunları içermelidir:
- 5.2.2.1. Ekipman temizliği için sorumluluğun ataması;
- 5.2.2.2. Uygun durumlarda sanitasyon şemalarını da kapsayacak şekilde temizlik çizelgeleri bulundurulması;
- 5.2.2.3. Metot ve materyallerin tam bir tanımı. (Ekipmanları temizlemede kullanılan temizlik maddelerinin nasıl sulandırılacağı dahil);
- 5.2.2.4. Uygun durumlarda, düzgün bir temizlik için ekipmanın her bir parçasının sökme ve yeniden monte etme talimatlarının bulundurulması;
- 5.2.2.5. Önceki seri tanımının kaldırılması veya yok edilmesi için talimatların bulundurulması;
- 5.2.2.6. Kullanmadan önce ekipmanların kontaminasyona karşı korunmasını içeren talimatların bulunması;
- 5.2.2.7. Eğer pratikse, kullanmadan önce ekipman temizliğinin denetlenmesi; ve
- 5.2.2.8. Eğer uygulanabilir bir durumsa, işlemin bitimiyle ekipman temizliği arasında geçen azami sürenin tespit edilmesi;
- 5.2.3. Ekipman ve gereçler, resmi veya diğer belirlenmiş şartların ötesinde ara mamul veya ilaç aktif maddelerinin kalitesini etkileyebilecek malzemelerin bulaşması veya kirliliği önlemek amacıyla temizlenmeli, saklanmalı veya uygun durumlarda sanitize veya sterilize edilmelidir.
- 5.2.4. Ekipmanın sürekli çalışması gereken durumlarda veya aynı ara mamul veya ilaç aktif maddeleri ile ardışık serilerin seri üretimi söz konusuysa, ekipmanlar kontaminant birikmesi veya taşınmasını engelleyecek şekilde uygun aralıklarla temizlenmelidir. (Örnek: kirler veya zararlı seviyede mikro organizmalar;).
- 5.2.5. Tahsis edilmemiş ekipmanlar çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla farklı materyallerin üretimi arasında temizlenmelidir.
- 5.2.6. Artıkların kabul kriteri ve temizlik prosedürlerinin seçimi ve temizlik maddeleri tanımlanmalı ve onaylanmalıdır.
- 5.2.7. Ekipmanlar uygun şekilde içerikleri ve temizlik vaziyetleri bazında tanımlanmalıdır.

5.3. Kalibrasyon

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

- 5.3.2. Ekipman kalibrasyonları, eğer varsa onaylı standartlara eşdeğer standartlar tarafından uygulanmalıdır.
- 5.3.3. Bu kalibrasyonların kayıtları saklanmalıdır.
- 5.3.4. Kritik ekipmanların o andaki kalibrasyon durumları bilinmeli ve doğrulanabilir olmalıdır.
- 5.3.5. Kalibrasyon kriterlerine uymayan cihazlar kullanılmamalıdır.
- 5.3.6. Kritik cihazların onaylı standart kalibrasyonlarındaki sapmalar, son başarılı kalibrasyondan bu yana bu cihaz kullanılarak üretilen ilaç aktif maddeleri veya ara mamullerin kalitesini etkileyebilme ihtimalinin belirlenmesi için araştırılmalıdır.

5.4. Bilgisayarlı Sistemler

- 5.4.1. İİU ile alakalı bilgisayarlı sistemler valide edilmelidir. Validasyonun derinliği ve kapsamı bilgisayarlı uygulamanın çeşitliliği, karmaşıklığı ve kritikliğine dayanmalıdır.
- 5.4.2. Uygun kurulum işlem kalifikasyonu, bilgisayar donanım ve yazılımının kendisine verilen görevleri yerine getirmeye uygun olduğunu göstermelidir.
- 5.4.3. Kalitesi onaylı satın alınmış yazılımlar aynı seviyede test edilmezler. Eğer var olan sistem kurulum esnasında valide edilmemişse, uygun dokümanlar bulunduğu takdirde geriye dönük bir validasyon yapılabilir.
- 5.4.4. Bilgisayarlı sistemlerde yetkisiz giriş ve veri değişikliğini önleyecek yeterli kontroller bulunmalıdır. Verilerde eksiklik olmasına engel olan kontroller bulunmalıdır. (Örnek: sistem kapatılır veya veri alınamaz.) Herhangi bir veri değişikliğinin raporu bulunmalı, bu raporda bir önceki giriş, değişikliği yapan kişi ve değişikliğin ne zaman yapıldığının bilgisi bulunmalıdır.
- 5.4.5. Bilgisayarlı sistemlerin çalıştırılması ve bakımı için yazılı prosedürlerin olması gereklidir.
- 5.4.6. Kritik bilgiler elle girilirken girişin doğruluğu için ekstra bir kontrol yapılmalıdır. Bu ikinci bir operatör veya sistemin kendisi tarafından yapılabilir.
- 5.4.7. İlaç aktif maddelerinin veya ara mamullerin veya kayıtların güvenilirliğinin veya test sonuçlarının kalitesini etkileyebilecek bilgisayarlı sisteme dayalı vakalar kaydedilmeli ve araştırılmalıdır.
- 5.4.8. Bilgisayarlı sistemdeki değişiklikler değişim prosedürüne uygun olmalı ve resmi olarak yetkilendirilmeli, raporlandırılmalı ve test edilmelidir. Raporlar donanımda, yazılımda ve sistemi diğer kritik bileşenlerindeki tüm değişiklikleri, tadilatlar ve iyileştirmeler dahil olmak üzere içermelidir.
- 5.4.9. Bu raporlar sistemin bakımının valide edildiğini göstermelidir.
- 5.4.10. Sistem çöküşleri veya bozulmaları sonucunda kayıtların kalıcı olarak kaybedilmesi ihtimaline karşı bir sistem yedeği sağlanmalıdır. Veri güvenliği sağlayan bir yöntem tüm bilgisayarlı sistemlere kurulmalıdır.
- 5.4.11. Veriler bilgisayar sistemine ek olarak ikinci bir yöntemle de kaydedilebilir.

6. Dokümantasyon ve Kayıtlar

6.1. Dokümantasyon Sistemi ve Özellikleri

- 6.1.1. Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretimi ile ilgili tüm dokümanlar yazılı prosedürlere göre hazırlanmalı, gözden geçirilmeli ve dağıtılmalıdır. Bu dokümanlar basılı veya elektronik formatta olabilir.
- 6.1.2. Tüm dokümanların hazırlanması, revizyonu, değiştirilmesi veya kaldırılması bakım ve revizyon geçmişiye bakılarak kontrol edilecektir.

- 6.1.3. Tüm alakalı dokümanları tutmak için bir prosedür oluşturulmalıdır. (Örnek: Gelişim tarihçesi raporları, büyüme raporları, teknik transfer raporları, süreç değerlendirme raporları, eğitim raporları, üretim raporları, kontrol raporları ve dağıtım raporları.) Bu dokümanların elde tutulma süreleri belirlenmelidir.
- 6.1.4. Tüm üretim, kontrol ve dağıtım raporları serinin son kullanım tarihinden itibaren en az bir yıl sonrasına kadar saklanmalıdır. Yeniden test süreleri olan ilaç aktif maddelerinin raporları seri dağıtıldıktan sonra en az 3 yıl boyunca saklanmalıdır.
- 6.1.5. 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.
- 6.1.6. Alıkonma süresi boyunca raporların kopyaları ve orijinalleri, rapor edilen aktivitelerin bulunduğu binalarda hazır tutulmalıdır. Bir başka yerden elektronik olarak veya bir başka yöntemle hemen elde edilebilecek raporlar kabul edilebilir.
- 6.1.7. Spesifikasyonlar, talimatlar, prosedürler ve kayıtlar ya orijinal olarak veya fotokopi, mikrofilm, mikrofiş ve diğer başka kesin kopyalama şekillerinde gerçek kopya olarak tutulabilir. Mikrofilm veya elektronik kayıt gibi küçültme teknikleri kullanıldığı hallerde uygun geri edinme ekipmanları ve kopyanın kağıt örneği üretime yönteminde hazırda bulundurulmalıdır.
- 6.1.8. Ham maddeler, ara mamuller ve gerekli olduğu takdirde ilaç aktif maddeleri ve etiketleme ve ambalajlama materyalleri için spesifikasyonlar oluşturulmalıdır. Buna ek olarak ilaç aktif maddelerinin ve ara mamullerin üretim kalitesini etkileyebilecek olan işlem yardımcıları, ara levhalar ve diğer materyaller için spesifikasyonlar uygun olabilir.
- 6.1.9. Kabul edilme kriterleri oluşturulmalı ve in-proses kontrolleri için belgelenmelidir.
- 6.1.10. Eğer belgelerde elektronik imza kullanılıyorsa doğruluğu tasdik edilmeli ve güvenli olmalıdır.

6.2. Ekipman Temizliği ve Kayıt Kullanımı

- 6.2.1. 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.
- 6.2.2. Eğer ekipman tek bir ilaç aktif maddesi veya ara mamule atanmışsa ve eğer ara mamuller veya ilaç aktif maddeleri takip edilebilir bir sırayla devam ediyorsa o zaman ayrı ekipman kayıtlarına gerek yoktur. Tahsis edilmiş ekipmanın kullanıldığı yer, temizlik, bakım ve kullanım kayıtları seri kaydının bir parçası olabilir veya ayrı olarak tutulabilir.

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

- 6.3.1. Kayıtlar şu aşağıdakileri kapsamalıdır.
- 6.3.1.1. Üreticinin adı, ilaç aktif maddesi üretiminde kullanılacak her seri ham madde, ara mamul veya etiketleme ve ambalajlama materyalinin, her bir seviyenin tanımı ve miktarı, tedarikçinin adı, tedarikçinin kontrol numara(lar)ı, eğer biliniyorsa başka bir tanım numarası, alındı belgesindeki numara, alındı belgesinin tarihi;
- 6.3.1.2. Bunlardan elde edilen her türlü test veya denetim ve sonuçlar; -Bu maddelerin kullanımını takip eden raporlar;
- 6.3.1.3. İlaç aktif maddeleri etiket ve ambalajlama materyallerinin belirlenen şartlara uygun olduğuna dair denetleme ve inceleme dokümanları; ve -Reddedilen ham madde, ara mamul veya ilaç aktif maddeleri etiket ve ambalajlama materyalleri hakkında son karar.
- 6.3.2. Master (onaylı) etiketler, basılı etiketlerle karşılaştırılabilmesi için tutulmalıdır.

6.4. Master Üretim Talimatları (Ana Üretim ve Kontrol Kayıtları)

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

6.4.2. Ana Üretim Talimatları şunları içermelidir:

- 6.4.2.1. Üretimi yapılan ara mamul veya ilaç aktif maddesi adı ve eğer uygulanabilirse tanımlayıcı bir doküman referans kodu;
- 6.4.2.2. Herhangi bir özel kalite özelliğini tanımlayabilmek için yeterince belirgin bir kod veya adla tanımlanmış tam bir hammadde ve ara mamul listesi;
- 6.4.2.3. Ölçü birimi de dahil olmak üzere kullanılan her bir ara mamulün veya ham maddenin oranının veya miktarının açıkça belirtilmesi. Miktar farklılıkları dahil edilmeli ve ispatlanmalıdır;
- 6.4.2.4. Üretim yeri ve kullanılan ana üretim ekipmanının ne olduğu;
- 6.4.2.5. Şunlar dahil olmak üzere detaylı üretim talimatları:
- 6.4.2.6. Takip edilen adımlar,
- 6.4.2.7. Kullanılan işlem parametre aralıkları,
- 6.4.2.8. Eğer uygulanabiliyorsa kabul edilme kriterleriyle birlikte örnekleme talimatları ve in-proses kontrolleri,
- 6.4.2.9. Uygun olduğu yerlerde, her bir işlem adımı ve/veya toplam sürecin tamamlanması için zaman limitleri; ve
- 6.4.2.10. Zaman veya işlemin uygun aşamalarının beklenen kabul edilebilir aralıkları;
- 6.4.2.11. Uygun olduğu yerlerde, izlenecek özel uyarılar ve ikazlar veya bunların çapraz referansları; ve
- 6.4.2.12. Uygun olduğu yerlerde zaman limitleriyle birlikte özel saklama koşulları ve etiket ve ambalajlama materyalleri de dahil olmak üzere ilaç aktif maddeleri ve ara mamullerin uygun kullanılabilirliğini sağlayacak saklama talimatları.

6.5. Seri Üretim Kayıtları (Seri üretimi ve Kontrol Kayıtları)

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

6.5.2. 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.

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

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

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

6.6. Laboratuvar Kontrol Kayıtları

- 6.6.1. Laboratuvar kontrol kayıtları aşağıda belirtildiği şekilde, incelemeleri ve makaleleri kapsayarak, oluşturulan standartlara ve spesifikasyonlara uygunluğu garantilemek için yapılan tüm testlerden elde edilmiş tam verileri kapsamalıdır;
- 6.6.1.1. Materyal adı veya kaynağı, seri numarası veya diğer belirleyici kodu, numunen alındığı tarih ve eğer uygunsa test için numunenin alındığı tarih ve miktarı da kapsayacak şekilde test için alınan numunelerin bir tanımı;
- 6.6.1.2. Kullanılan her bir test metodunun açıklaması veya referansı;
- 6.6.1.3. 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;
- 6.6.1.4. 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
- 6.6.1.5. Ölçü birimleri, dönüştürme faktörleri ve denklik faktörleri gibi testle alakalı olarak yapılan tüm hesaplamaların bir kaydı;
- 6.6.1.6. Test sonuçlarının bir açıklaması ve oluşturulmuş kabul edilen kriterlerle karşılaştırılması;
- 6.6.1.7. Her bir testi yapan kişinin imzası ve testlerin yapıldığı tarih; ve
- 6.6.1.8. Orijinal kayıtların netlik, tamlık ve oluşturulmuş standartlara bağlılık bakımından incelendiğini gösteren, ikinci bir kişinin imzası ve attığı tarih.
- 6.6.2. Tam kayıtlar şunun için tutulmalıdır:
- 6.6.2.1. Oluşturulmuş analitik bir metot üzerinde yapılan herhangi bir değişiklik,
- 6.6.2.2. Laboratuvar cihazları, aparatlar, sayaçlar ve kayıt cihazlarının periyodik kalibrasyonu;
- 6.6.2.3. İlaç aktif maddeleri üzerinde yapılacak tüm stabilite testleri; ve
- 6.6.2.4. Spesifikasyon dışı (SD) araştırmalar

6.7. Seri Üretim Kaydının İncelemesi

- 6.7.1. Bir serinin piyasaya salımından ve seri dağıtılmadan önce ilaç aktif maddesi ve ara mamullerin belirlenmiş şartlara uygunluğunu belirlemek amacıyla ambalajlama ve etiketleme de dahil olmak üzere seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtlarının incelenmesi ve onaylanması için yazılı prosedürler oluşturulmalı ve takip edilmelidir.
- 6.7.2. Bir ilaç aktif maddesi serisi piyasaya sürülmeden ve dağıtılmadan önce kritik işlem adımlarının seri üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları kalite birimleri tarafından incelenmeli ve onaylanmalıdır. Kritik olmayan işlem adımlarının üretim ve laboratuvar kontrol kayıtları kalifiye üretim personeli veya kalite birimleri tarafından onaylanan prosedürleri takip eden başka bir birim tarafından incelenebilir.
- 6.7.3. Tüm sapma, araştırma ve SD raporları seri piyasaya salınmadan önce seri kayıt incelemesinin bir parçası olarak görülmelidir.
- 6.7.4. Kalite birim(ler)i üretici firmanın kontrol sınırları dışına sevk edilenler dışında ara mamul salımının sorumluluğunu ve yetkisini üretim birimlerine devredebilirler.

7. Materyal Yönetimi

7.1.Genel Kontroller

- 7.1.1. Materyallerin alımı, tanımlanmasını, karantinasını, saklanması, kullanımını, örneklendirilmesini, testini ve onay veya reddedilmesini tarif eden yazılı prosedürler olmalıdır.

- 7.1.2. İlaç ve ara mamul üreticileri kritik materyal tedarikçilerini değerlendirmek için bir sisteme sahip olmalıdır.
- 7.1.3. Materyaller bir tedarikçiden veya tedarikçilerden kalite birimlerinin onayladığı şartlar göz önünde bulundurularak satın alınmalıdır.
- 7.1.4. Eğer kritik materyalin tedarikçisi materyalin üreticisi değilse, Üreticinin adı veya adresi ilaç aktif maddeleri ve/veya ara mamul üretici tarafından bilinmelidir.
- 7.1.5. Kritik ham maddelerin tedarik kaynağının değiştirilmesi, Değişim Kontrol bölüm 13 gereğince yapılmalıdır.

7.2. Alındılar ve Karantina

- 7.2.1. Alındı ve kabul öncesi içinde materyal bulunan her bir kap veya kap grubu doğru etiketleme (Tedarikçi ve firmanın kendi verdiği isim arasında tutarlılık olup olmaması, eğer bunlar farklıysa, dahil olmak üzere), kap hasarı, kırık mühür ve tahrif veya kontaminasyon olma ihtimaline karşı görsel olarak incelenmelidir. Materyaller, uygun şekilde örneklene, incelenene ve test edilene kadar karantina altında tutulacak ve kullanıma açılacaktır.
- 7.2.2. Gelen materyaller eldeki stoklarla karıştırılmadan önce (örnek: Solventler veya silolardaki stoklar) doğru, eğer uygunsa test edilmiş ve serbest bırakılmış olarak tanımlanmalıdır. Gelen materyalleri eldeki stoklarla hatalı olarak karıştırmayı önlemek için prosedürler oluşturulmalıdır.
- 7.2.2. Eğer toplu sevkiyatlar tahsis edilmemiş tankerlerle yapıldıysa tankerde çapraz kontaminasyon olmayacağından emin olunmalıdır. Bu eminliği sağlamanın yöntemleri aşağıdakilerden biri veya daha fazlasını kapsayabilir:
- 7.2.2.1. Temizlik belgesi
 - 7.2.2.2. Kontaminasyon kalıntısı testi
 - 7.2.2.3. Tedarikçinin denetimi
- 7.2.3. Büyük depo konteynerleri ve onlarla ilgili çok ağızlı borular, dolum ve boşaltım hatları açıkça tarif edilmelidir.
- 7.2.4. 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

- 7.3.1. 128'da 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.
- 7.3.2. 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.
- 7.3.3. Eğer üreticiden ham maddelerin istenen şartlara uygun olduğunu gösteren bir analiz sertifikası alınmışsa, işlem yardımcılarının, zehirli veya yüksek toksisite içeren ham maddelerin, diğer özel materyaller veya firmanın kontrolü dahilinde bir başka birime sevk edilen materyallerin test edilmesine gerek yoktur. Kapların, etiketlerin ve seri numaralarının kayıtlarının görsel olarak kontrol edilmesi materyallerin tanımlanmasında yardımcı olacaktır. Bu materyallere alan dahilinde test yapılmamasının nedeni açıklanmalı ve rapor edilmelidir.
- 7.3.4. 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.

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

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

7.4. Saklama

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

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

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

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

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

7.5. Yeniden Değerlendirme

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

8. Üretim ve İn-proses Kontrolleri

8.1. Üretim İşlemleri

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

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

8.1.2.1. Materyal adı ve/veya ürün kodu;

8.1.2.2. Alış veya kontrol numarası;

8.1.2.3. Yeni kaptaki materyalin ağırlığı veya ölçüsü; ve

8.1.2.4. Eğer varsa, yeniden değerlendirme veya test tarihi;

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

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

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

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

- 8.1.7. Ekipmanların büyük birimlerinin çalışma durumları ya her bir ekipman birimin üzerinde veya uygun dokümanlarla, kontrol istemleriyle veya alternatif yöntemlerle belirtilmelidir.
- 8.1.8. Yeniden işlenecek veya üzerinde çalışılacak materyaller onaylanmadan kullanımı engellemek amacıyla uygun şekilde kontrol edilmelidir.

8.2. Zaman Limitleri

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

8.3. İn-proses Numunelendirmesi ve Kontroller

- 8.3.1. İlaç aktif maddelerinin ve ara mamullerin kalite özelliklerinde çeşitlilik yaratabilecek işlem adımlarının performansının ilerleyişini ve kontrolünü denetlemek için yazılı prosedürler oluşturulmalıdır. İn-proses kontrolleri ve onların kabul kriterlerinin gelişim aşamasında veya tarihçe verileri esnasında kazanılan bilgilere dayanarak belirlenmelidir.
- 8.3.2. Kabul kriterleri ve testin tipi ve kapsamı; üretilen ilaç aktif maddesi veya ara mamulün doğasına, girilen adımın işleyişine veya reaksiyonuna, ürün kalitesinde sürecin gösterdiği çeşitliliklerin derecesine dayanabilir. Erken işlem adımlarında in-proses kontrollerinin daha az sıkı tutulması uygun olabilir. Yine de sonraki işlem aşamaları için daha sıkı kontroller uygun düşer (Örnek: izolasyon ve saflaştırma adımları).
- 8.3.3. Kritik in-proses kontrolleri (ve kritik süreç denetimi), kontrol noktaları ve metotları dahil, kalite birim(ler)i tarafından yazılı olarak belirtilmeli ve imzalanmalıdır.
- 8.3.4. 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.
- 8.3.5. İn-proses materyalleri, ara mamuller ve ilaç aktif maddeleri için yazılı prosedürler düzenlenmelidir. Numuneleme planları ve prosedürleri bilimsel olarak geçerliliği kanıtlanmış numuneleme pratiklerine dayanmalıdır.
- 8.3.6. İn-proses numunelemesi, numune materyalinin veya diğer ara mamul veya ilaç aktif maddelerinin kontaminasyonunu önlemek üzere tasarlanmış prosedürlere uygun olarak yapılmalıdır. Prosedürler, toplandıktan sonra numunelerin bütünlüğünü garantileyecek şekilde oluşturulmalıdır.
- 8.3.7. Normalde süreci denetleme ve/veya ayarlama amacıyla yapılan in-proses testlerinde spesifikasyon dışı (SD) araştırmalara ihtiyaç yoktur.

8.4. İlaç Aktif Maddeleri veya Ara Mamul Serilerinin Karıştırılması

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

- 8.4.3. Spesifikasyon dışı seriler spesifikasyonlara uymak adına diğer serilerle karıştırılmamalıdır. Karışımına dahil edilen her bir seri belirlenmiş bir işlem kullanılarak üretilmiş olmalıdır ve ayrı olarak test edilmeli ve karıştırılma öncesinde uygun şartları karşıladığından emin olunmalıdır.
- 8.4.3. Kabul edilebilir karıştırma operasyonları bunlarla kısıtlı olmamak kaydıyla şu aşağıdakileri kapsar:
- 8.4.3.1. Seri ebadını büyütmek için küçük serilerin karıştırılması
- 8.4.3.2. Tek bir seri oluşturmak için aynı ilaç aktif maddeleri veya ara mamulden çıkan artıkların karıştırılması (Örnek: izole edilmiş materyalin nispeten küçük miktarları).
- 8.4.4. Karıştırma süreçleri layıkıyla kontrol edilmeli ve raporlanmalıdır ve karıştırılmış serinin, eğer uygunsa, oluşturulmuş şartlara uygunluğu test edilmelidir.
- 8.4.5. Karıştırma sürecinin seri kayıtları, karışımı oluşturan her bir serinin takibine izin verecek şekilde tutulmalıdır.
- 8.4.6. İlaç aktif maddelerinin fiziksel özelliklerinin kritik olduğu durumlarda (Örnek: Katı oral dozlarda veya süspansiyon şeklinde kullanılacak ilaç aktif maddeleri) karıştırma operasyonu bir araya getirilmiş serinin homojenliğini gösterecek şekilde valide edilmelidir. Validasyon, karıştırma sürecinden etkilenebilecek kritik özelliklerin testlerini de kapsamalıdır. (Örnek: Partikül boyunun dağılımı, yığın yoğunluğu, doldurma yoğunluğu).
- 8.4.7. Eğer karıştırma stabiliteyi olumsuz yönde etkileyecekse, en son karıştırılmış seriye stabilite testi yapılmalıdır.
- 8.4.8. Karıştırılmış serinin son kullanım veya yeniden test tarihi için karışımdaki en eski artık veya serinin üretim tarihi baz alınmalıdır.

8.5. Kontaminasyon Kontrolü

- 8.5.1. Eğer yeterli kontrol varsa, artık materyaller aynı ara mamul veya ilaç aktif maddesini içeren bir sonraki serilere aktarılabilir. Örnekler mikronizörün çeperlerine yapışmış artıkları, boşaltıldıktan sonra santrifüj kabının içinde kalan yaş kristal artık tabakasını, ve sıvı veya kristallerin işlemin bir sonraki safhasına geçilirken materyalin işlem aracından yetersiz aktarılmasını kapsar.
- 8.5.2. Bu türden taşınan materyaller, kararlaştırılmış ilaç aktif maddesi saflık profilini olumsuz yönde etkileyecek mikrobiyal kontaminasyona veya niteliği bozacak artıkların gelmesine neden olmamalıdır.
- 8.5.3. Üretim işlemleri, ilaç aktif maddeleri veya ara mamullerin diğer materyaller tarafından kontaminasyonunu önleyecek bir biçimde yürütülmelidir.
- 8.5.4. İlaç aktif maddelerinin saflaştırılma sonrası kullanımı için, kontaminasyonu önleyici önlemler alınmalıdır.

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

9.1. Genel

- 9.1.1. Ambalajlama ve etiket materyallerinin alımını, tanımlanmasını, karantinasını, numunelendirilmesini, gözlenmesini ve/veya testini ve onayını belirleyen yazılı prosedürler bulunmalıdır.
- 9.1.2. Ambalajlama ve Etiket materyalleri belirlenmiş olan spesifikasyonlara uygun olmalıdır. Bu şartları karşılayamayanlar uygun olmadıkları işlemlerde kullanılmamaları için reddedilmelidir.
- 9.1.3. Her etiket ve ambalajlama materyalinin sevkiyatında alındı, inceleme veya test ve kabul veya reddedildiğinin bilgisini içeren kayıtlar tutulmalıdır.

9.2.Ambalajlama Materyalleri

- 9.2.1. Kaplar, sevkiyat ve tavsiye edilmiş saklama sırasında ara mamuller veya ilaç aktif maddelerinde oluşabilecek bozulma veya kontaminasyonu önleyecek şekilde yeterli korumayı sağlamalıdır.
- 9.2.2. Kaplar temiz olmalı ve ara mamulün veya ilaç aktif maddelerinin doğası gereği belirtilen yerlerde amaçlanan kullanımlarına uygun olabilmeleri için sanitasyonları gereklidir. Bu kaplar ilaç aktif maddeleri veya ara mamullerin kalitesinin belirlenmiş şartların ötesinde değişmemesi için reaktif, katkılı veya absorbe edici olmamalıdır.
- 9.2.3. Eğer kaplar yeniden kullanılıyorsa yazılı prosedürler gereğince temizlenmeli ve tüm önceki etiketler sökülmesi veya silinmelidir.

9.3. Etiket Tahsisi ve Kontrol

- 9.3.1. Etiket saklama bölgelerine giriş yetkili personelle kısıtlı olmalıdır.
- 9.3.2. Prosedürler düzenlenen, kullanılan ve geri getirilen etiketlerin miktarının uygunluğunu bulmak ve etiketlenen kap sayısı ile düzenlenen etiket sayısı arasındaki uyumsuzluğu değerlendirmeye yönelik olmalıdır.
- 9.3.3. Bu tür uyumsuzluklar araştırılmalı ve araştırma kalite birim(ler)i tarafından onaylanmalıdır.
- 9.3.4. Seri numarası taşıyan tüm etiketler veya diğer seri numaralarıyla alakalı basılmış materyallerin tümü yok edilmelidir. İade edilen etiketler karışıklığı önleyecek ve uygun tanım sağlayacak şekilde saklanmalı ve tutulmalıdır.
- 9.3.5. Geçersiz veya miyadı dolmuş etiketler yok edilmelidir.
- 9.3.6. Ambalajlama işlemlerinde etiket basmak için kullanılan baskı cihazlarının, tüm baskı işlemlerinin seri üretim kaydında belirlenen baskıya uygun olmasını sağlayacak şekilde yaptığı kontrol edilmelidir.
- 9.3.7. Bir seri için basılan etiketler uygun tanım ve ana üretim kaydındaki şartlara uygunluğun sağlanması için dikkatle kontrol edilmelidir. Bu denetimin sonuçları rapor edilmelidir.
- 9.3.8. Kullanılan basılı etiketin bir temsili, seri üretim kaydına eklenmelidir.

9.4. Ambalajlama ve Etiketleme İşlemleri

- 9.4.1. Doğru ambalajlama ve etiket materyallerinin kullanıldığını garantiyecek şekilde düzenlenmiş yazılı prosedürlerin olması gereklidir.
- 9.4.2. Etiketleme işlemleri karışıklığı önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Diğer ilaç aktif maddeleri veya ara mamul işlemleriyle arasında fiziksel ve mesafe bazında ayrım olmalıdır.
- 9.4.3. Ara mamul veya ilaç aktif maddeleri kapları üzerindeki etiketler adı veya tanımlayıcı kodu, seri numarasını ve eğer bu bilgi ilaç aktif maddeleri veya ara mamulün kalitesini güvenceye alacaksa o zaman saklama koşullarını içermelidir.
- 9.4.4. Eğer ara mamul veya ilaç aktif maddelerinin üreticinin materyal yönetim sisteminin kontrolü dışından getirilmesi planlanıyorsa o zaman üreticinin adı ve adresi, içeriğin miktarı, özel nakliye koşulları ve diğer yasal gereklilikler etiketin üzerinde yer almalıdır. Son kullanım tarihi olan ara mamul ve ilaç aktif maddeleri için son kullanım tarihi etiketin ve analiz sertifikasının üzerinde yer almalıdır. Yeniden test tarihi olan ara mamul ve ilaç aktif için, yeniden test tarihi etiket ve/veya analiz sertifikası üzerinde belirtilmelidir.
- 9.4.5. 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.

- 9.4.6. Ambalajlanan ve etiketlenen ara mamuller veya ilaç aktif maddeleri serinin içindeki ambalaj ve kapların doğru etikete sahip olduğunu güvence altına alacak şekilde kontrol edilmelidir. Bu denetim ambalajlama operasyonunun bir parçası olmalıdır. Bu denetimlerin sonuçları seri üretim veya kontrol kayıtlarına yazılmalıdır.
- 9.4.7. Üreticinin kontrolü dışı sevk edilen ara mamul veya ilaç aktif maddesi kapları, öyle bir şekilde mühürlenmelidir ki, eğer mühür kırılırsa veya kaybolursa alıcı içeriğin değişmiş olabileceği ihtimali konusunda uyarılabilmelidir.

10. Saklama ve Dağıtım

10.1. Depolama Prosedürleri

- 10.1.1. Tesisler uygun koşullar altındaki (örnek: kontrollü sıcaklık ve gerektiğinde kontrollü nem) tüm materyallerin saklanması için mevcut bulunmalıdır. Materyalin özelliklerinin korunması için kritik öneme sahip olduğu hallerde, bu koşulların raporunun tutulması gereklidir.
- 10.1.2. 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

- 10.2.1. İlaç aktif maddeleri ve ara mamullerin, ancak kalite birim(ler)i tarafından onaylandıktan sonra üçüncü şahıslara dağıtılmalarına izin verilmelidir. İlaç aktif maddeleri ve ara mamuller kalite birim(ler)i tarafından izin verildiği takdirde eğer uygun kontroller ve dokümanlar da mevcutsa karantina altında bir başka birime sevk edilebilir.
- 10.2.2. İlaç aktif maddeleri ve ara mamuller kaliteleri olumsuz yönde etkilemeyecek şekilde nakledilmelidir.
- 10.2.3. İlaç aktif maddeleri veya ara mamuller için özel nakliye ve saklama koşulları etiketin üzerinde yer almalıdır.
- 10.2.4. Üretici, ilaç aktif maddeleri veya ara mamulleri taşımayı üstlenen firmanın (yüklenicinin) uygun nakliye ve saklama koşullarını bildiğini ve onları takip ettiğini güvence altına almalıdır.
- 10.2.5. Bir ilaç aktif maddesinin veya ara mamulün her bir dağıtımının anında geri çekilmesine izin veren bir sistemin kurulması gereklidir.

11. Laboratuvar Kontrolleri

11.1. Genel Kontroller

- 11.1.1. Uygun laboratuvar tesisleri, bağımsız kalite birim(ler)inin kullanımına hazır halde bulunmalıdır.
- 11.1.2. Materyallerin numunelendirilmesini, red edilmesini, testini, onayını ve laboratuvar verilerinin kaydedilmesini ve saklanmasını tarif eden yazılı prosedürler olmalıdır. Laboratuvar kayıtları bölüm 6.6 uyarınca saklanmalıdır.
- 11.1.3. Tüm spesifikasyonlar, numuneleme planları ve test prosedürleri bilimsel olarak geçerli olmalı; ham maddelerin, ara mamullerin, ilaç aktif maddelerinin etiket ve ambalajlama materyallerinin belirlenmiş kalite ve/veya saflık standartlarına uygunluğunu güvence altına alacak uygunluğa sahip olmalıdır. Spesifikasyonlar ve test prosedürleri, kayıt/form doldurma sırasında eklenenlerle tutarlı olmalıdır. Kayıt/form doldurma sırasında yapılanlara ek spesifikasyonlar olabilir. Spesifikasyonlar, numuneleme planları ve test prosedürleri ve onların değişiklikleri dahil olmak üzere uygun organizasyonel birim tarafından tanzim edilmeli ve kalite birim(ler)i tarafından gözden geçirilmeli ve onaylanmalıdır.
- 11.1.4. İlaç aktif maddeleri için üretim süreciyle tutarlı ve kabul edilen standartlara uygun spesifikasyonlar oluşturulmalıdır. Spesifikasyonlar saflık kontrollerini kapsamalıdır (Örnek: organik safsızlık, inorganik

safsızlık, ve artık solventler). Eğer ilaç aktif maddelerinin mikrobiyolojik saflıkla ilgili bir şartı bulunuyorsa toplam mikrobiyal sayımına ve zararlı organizmalara uygun iş limitleri oluşturulmalı ve karşılanmalıdır. Eğer ilaç aktif maddelerinin endotoksinlerle ilgili bir şartı bulunuyorsa uygun iş limitleri oluşturulmalı ve karşılanmalıdır.

- 11.1.5. Laboratuvar kontrolleri işlem sırasında takip edilmeli ve raporlanmalıdır. Yukarıda tarif edilen prosedürlerin dışına çıkmalar rapor edilmeli ve açıklanmalıdır.
- 11.1.6. 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.
- 11.1.7. Reaktifler ve standart solüsyonlar yazılı prosedürleri takiben hazırlanmalı ve etiketlenmelidir. Analitik reaktifler ve standart solüsyonlar için "son kullanım" tarihleri uygulanmalıdır.
- 11.1.8. İlaç aktif maddelerinin üretimi için uygun şekilde birincil referans standartları elde edilmelidir. Her bir birincil referans standardı kaynağı rapor edilmelidir. Kayıtlar her bir birincil referans standardının saklandığı yerde muhafaza edilmeli ve tedarikçinin tavsiyelerine uygun olarak kullanılmalıdır. Resmi olarak tanınan bir kaynaktan elde edilen birincil referans standartları şayet tedarikçinin tavsiyeleri doğrultusunda saklandıysa normalde test edilmeden kullanılır.
- 11.1.9. 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.
- 11.1.10. İkincil referans standartları uygun bir biçimde hazırlanmalı, tanımlanmalı, test edilmeli, onaylanmalı ve saklanmalıdır. İkincil referans standardının her bir serisinin uygunluğu ilk kullanım öncesi bir birincil referans standardıyla karşılaştırılarak belirlenmelidir. Her bir ikincil referans standardı serisi yazılı bir protokol çerçevesinde periyodik olarak yeniden kalifiye edilmelidir.

11.2. İlaç Aktif Maddeleri Ve Ara Mamullerin Test Edilmesi

- 11.2.1. İlaç aktif maddeleri veya ara mamullerin her bir serisi için spesifikasyonlarına uygunluğunu test eden uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır.
- 11.2.2. Belirli bir kontrol edilmiş üretim süreci sırasında üretilen tipik bir serinin içindeki tanımlanmış veya tanımlanmamış safsızlığı tarif eden bir saflık profili normal olarak her bir ilaç aktif maddesi için yapılmalıdır. Safsızlık profili, tanımlanmış her bir safsızlığın sınıflandırılmasını (Örnek: saklama süresi), gözlenen her safsızlığın alanını, tanımlanmış her safsızlığın sınıfını (Örnek: inorganik, organik, solvent) kapsamalıdır. Safsızlık profili normal olarak üretim sürecine bağlıdır ve ilaç aktif maddelerinin kökenidir. Safsızlık profili normalde bitkilerden veya hayvan dokularından elde edilen ilaç aktif maddeleri için gerekli değildir. Biyo-teknoloji tespitleri ICH yönetmeliği Q6B'de ele alınmıştır.
- 11.2.3. Safsızlık profili uygun aralıklarla, var olan yasalardaki saflık profiliyle veya ham madde, ekipman işlem parametreleri veya üretim sürecindeki değişikliklerden kaynaklanan ilaç aktif maddesi değişikliklerini tespit etmek için geçmiş verileriyle karşılaştırılmalıdır.
- 11.2.4. Uygun mikrobiyolojik testler, mikrobiyal kalitenin belirlenmiş olduğu her bir ilaç aktif maddesi ve ara mamul serisi için yapılmalıdır.

11.3. Analitik Prosedürlerin Validasyonu için bölüm 12'ye bakınız.

11.4. Analiz Sertifikası

- 11.4.1. Geçerli Analiz Sertifikaları istek doğrultusunda her bir seri ilaç aktif maddesi veya ara mamul için düzenlenmelidir.
- 11.4.2. İlaç aktif maddesi veya ara mamulün adı, uygun olduğu takdirde sınıfı, seri numarası, ve serbest bırakma tarihini de kapsayacak şekilde bilgiler analiz sertifikasında yer almalıdır. Son kullanım tarihi

olan bir ara mamul veya ilaç aktif maddesi için, son kullanım tarihi etiket ve analiz sertifikası üzerinde bulunmalıdır. Yeniden test tarihi olan ara mamuller ve ilaç aktif maddeleri söz konusuysa yeniden test tarihi etiket ve/veya analiz sertifikasının üzerinde belirtilmelidir.

- 11.4.3. Sertifika, kabul limitleri ve sonuçları (eğer testler sayıysa) dahil olmak üzere müşteri gereksinimi veya incelemesi ile tutarlı olarak yapılmış her bir testi listelemelidir.
- 11.4.4. 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/işleyen adını, adresini ve telefon numarasını ve orijinal üreticinin ismine yapılan bir referansı kapsamalıdır.
- 11.4.5. Eğer yeni sertifikalar yeniden ambalajlayıcılar/işleme tabi tutatanlar, 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. İlaç Aktif Maddelerinin Stabilitésinin Kontrol Edilmesi

- 11.5.1. İlaç aktif maddelerinin stabilitésini denetlemek için dokümanlaştırılmış, süren bir test programı oluşturulmalıdır. Ve sonuçlar uygun saklama koşullarını ve yeniden test veya son kullanım tarihlerini validasyon için kullanılmalıdır.
- 11.5.2. Stabilité testinde kullanılan test prosedürleri valide edilmeli ve stabilitéyi belirtmelidir.
- 11.5.3. Stabilité numuneleri piyasadaki kapları temsil eden kaplarda saklanmalıdır. Örneğin, eğer ilaç aktif maddesi fiber tamburlar içindeki torbalar şeklinde pazarlanmışsa, stabilité örnekleri de aynı materyalden yapılmış torbalar içinde ve pazardaki tamburlara benzer veya birebir yapıdaki, daha küçük çaplı tamburlarda saklanabilir.
- 11.5.4. Normalde ilk üç ticari üretim serisi yeniden test ve son kullanım tarihinin doğrulanması için stabilité gözlem programına dahil edilmelidir. Eğer önceki çalışmaların verileri ilaç aktif maddelerinin en az iki yıl stabil olduğunu gösteriyorsa, üç seriden daha az seri kullanılabilir.
- 11.5.5. Üretilen ilaç aktif maddelerinin yılda en az bir serisi (o yıl hiç ilaç aktif maddesi üretimi olmadıysa değil) stabilité kontrol programına dahil edilmeli ve yılda en az bir kere stabilitéyi doğrulamak için test edilmelidir.
- 11.5.6. Kısa raf ömrü olan ilaç aktif maddeleri için testler daha sık yapılmalıdır. Örneğin, biyoteknolojik/biyolojik ve raf ömrü bir yıl veya daha az olan ilaç aktif maddeleri için stabilité numuneleri alınmalı ve ilk üç ay boyunca ayda bir kez, sonra da üç aylık periyotlarda test edilmelidir. Var olan veriler ilaç aktif maddelerinin stabilitésinin değişmediğini gösterdiği takdirde belirli test aralıklarının (örneğin 9 ay testi) atlanması düşünülebilir.
- 11.5.7. Uygun olduğu durumlarda, stabilité saklama koşulları ICH stabilité kılavuzu ile tutarlı olmalıdır.

11.6. Son Kullanma ve Yeniden Test Tarihleri

- 11.6.1. Bir ara mamulün, üretici materyal yönetim sisteminin kontrolü dışına nakledileceği durumlarda, ulaşılabilir stabilité verilerince desteklenen son kullanma veya yeniden test tarihi belirlenmelidir (örnek: Yayınlanmış veriler, test sonuçları).
- 11.6.2. Bir ilaç aktif maddesinin son kullanma veya yeniden test zamanı, stabilité çalışmalarından elde edilen verilerin değerlendirilmesine dayalı olmalıdır. Genellikle bir son kullanma tarihi değil, yeniden test tarihi kullanılmalıdır.
- 11.6.3. Başlangıçtaki ilaç aktif maddesi son kullanım veya yeniden test tarihleri deneme bazındaki serilerde temel alınabilmesi için aşağıdaki şartları karşılaması gerekmektedir;
- 11.6.4. deneme serileri bir ticari üretim ölçeği üzerinde kullanılan son bir işlemi deneyen bir prosedürü ve üretim metodunu kullanıyorsa;

11.6.5. ilaç aktif maddesinin kalitesi ticari ölçekte yapılacak bir materyali temsil ediyorsa.

11.6.6. Temsili bir numune yeniden test etmek amacıyla alınmalıdır.

11.7. Yedek/Raf Numuneleri

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

11.7.2. Her bir ilaç aktif maddesi serisinin uygun şekilde tanımlanmış raf numuneleri ya üreticinin tahsis ettiği seri son kullanım tarihinden sonra bir yıl veya daha uzun bir süre olan serinin dağıtımından itibaren üç yıl tutulmalıdır. Yeniden test tarihli ilaç aktif maddeleri için, benzer raf numuneleri, seri üreticisi tarafından tamamen dağıtıldıktan üç yıl sonrasına kadar tutulmalıdır.

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

12. Validasyon

12.1. Validasyon Kuralları

12.1.1. Firmanın bütünsel kuralları, niyetleri 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.

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

12.1.2.1. Kritik ürün özellikleri bağlamında ilaç aktif maddelerinin tanımlanması;

12.1.2.2. İlaç aktif maddelerinin kritik kalite özelliklerini etkileyebilecek işlem parametrelerinin tanımlanması;

12.1.2.3. İşlem kontrolü ve rutin üretim sırasında kullanılması beklenen her bir kritik işlem parametre aralığının belirlenmesi;

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

12.2. Validasyon Dokümantasyonu

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

12.2.2. 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.

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

12.2.4. Validasyon protokolünün herhangi bir çeşitlemesi uygun gerekçelerle rapor edilmelidir.

12.3. Kalifikasyon

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

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

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

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

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

12.4. İşlem Validasyonuna Yaklaşımlar

12.4.1. İşlem Validasyonu (İV) önceden belirlenmiş şartlara ve kalite özelliklerine uygun bir ara mamul veya ilaç aktif maddesini etkin ve verimli bir biçimde üretmek için, sürecin oluşturulmuş parametreler dahilinde işlediğinin yazılı kanıtıdır.

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

12.4.3. İleriye dönük validasyon 12.1.3. maddede belirtildiği gibi normal olarak tüm ilaç aktif maddesi işlemleri için uygulanabilir. İlaç aktif maddesi işlemi üzerinde yapılan ileriye dönük validasyon, o ilaç aktif maddesinden üretilen son ilaç ürününün ticari dağıtımından önce bitirilmelidir.

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

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

12.3.1.4. Kritik kalite özellikleri ve kritik işlem parametreleri tanımlandığında;

12.4.5.2. Uygun in-proses kabul kriterleri ve kontrolleri tesis edildiğinde;

12.4.5.3. Ekipmanın uygunluğuyla alakalı olmayan ekipman arızaları veya operatör hatalarından başka nedenlere atfedilebilecek belirgin işlem/üretim hataları olmadığında;

12.4.5.4. Sağlık profilleri eldeki mevcut ilaç aktif maddesi için oluşturulduğunda.

12.4.6. Geriye dönük validasyon için seçilen seriler, şartlara uymayan herhangi bir seri dahil olmak üzere inceleme periyodu sırasında üretilen tüm serileri temsil edebilmeli ve işlem devamlılığını gösterecek şekilde sayıca yeterli olmalıdır. Elde tutulan numuneler, işlemin geriye dönük validasyonu amacıyla veri toplamak için test edilebilirler.

12.5. İşlem Validasyon Programı

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

- 12.5.2. Kritik işlem parametreleri, işlem validasyon çalışmaları sırasında kontrol edilmeli ve denetlenmelidir. Enerji tüketimini veya ekipman kullanımını azaltmaya yönelik değişkenler gibi kalite ile alakalı olmayan işlem parametrelerinin işlem validasyonuna dahil edilmesine gerek yoktur.
- 12.5.3. İşlem validasyonu her bir ilaç aktif maddesi saflık profilinin belirlenen sınırlar içinde olduğunu doğrulamalıdır. Safsızlık profili geçmiş verileriyle veya uygulanabildiği yerlerde, işlem gelişimi sırasında belirlenen profile veya temel klinik ve toksikolojik çalışmalarda kullanılan serilerle karşılaştırılabilir veya onlardan daha iyi olmalıdır.

12.6. Valide Edilmiş Sistemlerin Periyodik İncelemesi

- 12.6.1. 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

- 12.7.1. Temizlik prosedürleri normal olarak valide edilmelidir. Genellikle temizlik validasyonu kontaminasyonun veya taşınan materyallerin ilaç aktif maddesi kalitesi için en büyük riski oluşturduğu durumlar ve işlem süreçlerine yönlendirilmelidir. Örneğin, artıkların ardı arkasına saflaştırma adımlarıyla ortadan kaldırıldığı üretimin ilk safhalarında ekipman temizlik prosedürlerinin validasyonu gereksiz olabilir.
- 12.7.2. Temizlik prosedürlerinin validasyonu ekipmanın gerçek kullanım şekillerine uygun olmalıdır. Eğer çeşitli ilaç aktif maddeleri veya ara mamuller aynı ekipmanla üretiliyorsa ve ekipman aynı işlemle temizleniyorsa, temizlik onayı için temsili bir ilaç aktif maddesi veya ara mamul seçilebilir. Bu seçim temizliğin zorluğu ve çözünürlüğüne ve etki, toksisite ve stabilizeye dayalı artık limitlerine dayanmalıdır.
- 12.7.3. 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.
- 12.7.4. Numune alımı uygun şekilde, hem çözünemez hem de çözünabilir artıkları tespit etmek için silme, yıkamayı ve alternatif metotları (örnek: doğrudan alım) kapsamalıdır. Numune alma metotları, temizlikten sonra ekipmanın yüzeyinde kalan artıkların seviyesini nicelik bazında 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 silme yöntemiyle numune alımı pratik olmayabilir.
- 12.7.5. Artıkları ve kirleticileri tespit etme hassasiyetine sahip valide analitik metotlar kullanılmalıdır. Her bir analitik metodun tespit limiti, artığın veya kirletici maddenin belirlenmiş kabul edilebilir seviyesini tespit etmede yeterince hassas olmalıdır. Metodun erişilebilir telafi seviyesi oluşturulmalıdır. Artık limitleri pratik, elde edilebilir, onaylanabilir olmalı ve en zararlı artığı baz almalıdır. Limitler, ilaç aktif maddelerinin en az bilinen farmakolojik, toksikolojik veya fizyolojik aktivitelerini veya onun en zararlı bileşenini baz almalıdır.
- 12.7.6. Ekipman temizliği/sanitasyonu çalışmaları, ilaç aktif maddeleri içindeki endotoksinleri ve toplam mikrobiyolojik sayımın azaltılma gereğinin olduğu veya başka bir tür kirliliğin söz konusu olduğu durumlarda (örnek: Steril ürünlerin üretiminde steril olmayan ilaç aktif maddesi kullanımı) mikrobiyolojik ve endotoksin kirliliği hedef alınarak yapılmalıdır.
- 12.7.7. Temizlik prosedürleri, rutin üretim sırasında kullanılırken bu prosedürlerin etkin olduğunu güvence altına alacak biçimde, uygun aralıklarda valide edilmelidir. Ekipman temizliği, eğer uygunsa analitik testler ve görsel denetimle izlenebilir. Görsel denetim numune alımı ve/veya analiz esnasında tespit edilmeden kalacak olan küçük bölgelerde toplanmış büyük kontaminasyonun tespitine olanak sağlayabilir.

12.8. Analitik Metotların Validasyonu

- 12.8.1. Analitik metotlar; metot, uygun farmakope veya tanınmış bir başka standart referansta belirtilmediği müddetçe valide edilmelidir. Kullanılan tüm test metotlarının uygunluğu her şeye rağmen hakiki kullanım koşulları altında onaylanmalı ve rapor edilmelidir.
- 12.8.2. Metodlar, analitik metotların validasyonu konusunda ICH kılavuzlarında belirtilen özelliklerin önemi dahil edilerek valide edilmelidir. Yapılan analitik validasyonun derecesi ilaç aktif maddesi üretim sürecinin analiz ve aşamasının amacını yansıtmalıdır.
- 12.8.3. Analitik ekipmanların uygun kalifikasyonu, analitik metotların validasyonuna başlanmadan önce düşünülmelidir.
- 12.8.4. Tam kayıtlar, valide edilmiş analitik metodun herhangi bir değişimini kapsamalıdır. Bu raporlar değişikliğin nedenini ve değişiklik sonrasında elde edilen sonuçların oluşturulmuş metodunkiler kadar güvenilir ve doğru sonuçlar verdiğini onaylayan uygun verileri içermelidir.

13. Değişim Kontrolü

- 13.1. Ara mamullerin ve ilaç aktif maddelerinin üretimini ve kontrolünü etkileyecek tüm değişikliklerin kontrolü için resmi bir değişim kontrol sistemi oluşturulmalıdır.
- 13.2. Yazılı prosedürler, tanımlamaları, dokümantasyonu, uygun incelemeleri, ham maddelerdeki değişikliklerin onayını, spesifikasyonları, analitik metotları, tesisleri, destek sistemlerini, ekipmanları (Bilgisayar donanımı dahil), işlem adımlarını, etiketleme ve ambalajlama materyallerini ve bilgisayar yazılımlarını kapsamalıdır.
- 13.3. EU ile alakalı değişiklik tekliflerinin uygun organizasyon birimleri tarafından taslağı yapılmalı, incelenmeli ve onaylanmalıdır ve kalite birim(ler)i tarafından onaylanmalıdır.
- 13.4. İlaç aktif maddesi veya ara mamulün kalitesinde teklif edilen değişikliğin potansiyel etkisi değerlendirilmelidir. Bir sınıflandırma prosedürü, valide edilmiş bir işlemde yapılacak değişikliklerin belirlenmesi için gereken test, validasyon ve dokümantasyon prosedürlerini belirlemede kullanılabilir. Değişiklikler değişikliğin doğasına, genişliğine ve değişikliğin işlem üzerindeki etkilerine göre sınıflandırılabilir (örnek: küçük veya büyük çaplı olarak). Valide edilmiş işlemdeki değişikliği doğrulamak için hangi ek test ve validasyon çalışmalarının uygun olduğunun kararını bilimsel hükümler belirlemelidir.
- 13.5. Onaylanmış değişiklikler hayata geçirilirken, değişiklik tarafından etkilenen tüm dokümanların revize edilmesinin sağlanması için önlemler alınmalıdır.
- 13.6. Değişiklik hayata geçirildikten sonra, değişikliğin etkilediği ilk üretilen veya test edilen serilerin değerlendirmesi yapılmalıdır.
- 13.7. Oluşturulmuş yeniden test veya son kullanım tarihlerini etkileyebilecek potansiyel kritik değişiklikler değerlendirilmelidir. Eğer gereklyse değiştirilmiş işlem tarafından üretilen ilaç aktif maddesi veya ara mamul numuneleri hızlandırılmış bir stabilite programına dahil edilebilir ve/veya stabilite denetim programına katılabilir.
- 13.8. Mevcut doz şeklinin üreticileri ilaç aktif maddesi kalitesini etkileyebilecek belirlenmiş üretim ve işlem kontrol prosedürlerindeki değişiklikler konusunda bilgilendirilmelidir.

14. Materyallerin Reddedilmesi ve Yeniden Kullanımı

14.1. Reddetme

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

14.2. Yeniden İşleme

- 14.2.1. Oluşturulmuş bir üretim sürecinin parçası olarak, bir ara mamul veya ilaç aktif maddesini spesifikasyonlara veya standartlara uymayanlar da dahil olmak üzere, yeniden işleme sokmak ve bir kristalizasyon adımı veya diğer uygun kimyasal veya fiziksel işlem adımı tekrar ederek yeniden işlemek kabul edilebilir. Yine de böyle bir yeniden işleme serilerin çoğunluğu için kullanılıyorsa bu yeniden işleme standart üretim işleminin bir parçası olarak dahil edilmelidir.
- 14.2.2. Bir in-proses kontrol testinden sonraki işlem adımının devamında, adımın eksik olduğunun ortaya çıkması normal sürecin bir parçası sayılır. Bu yeniden işleme olarak görülmez.
- 14.2.3. Reaksiyona girmemiş materyali yeniden işleme dahil etmek ve bir kimyasal reaksiyonu tekrarlamak, oluşturulmuş işlemin bir parçası olmadığı müddetçe yeniden işleme olarak düşünülür. Bu tür bir yeniden işleme, ilaç aktif maddeleri veya ara mamul kalitesinin yan ürünler ve aşırı reaksiyona girmiş materyallerin potansiyel oluşumu nedeniyle olumsuz yönde etkilenmediğinden emin olunacak şekilde dikkatli bir değerlendirmeye devam etmelidir.

14.3. Yeniden Çalışma

- 14.3.1. Oluşturulmuş standartlara veya spesifikasyonlara uygun olmayan serilerin üstünde yeniden çalışma kararı almadan önce uyumsuzluğun nedenlerinin araştırılması yapılmalıdır.
- 14.3.2. Yeniden çalışılan serilerin, yeniden çalışılan ürünün orijinal işlemle üretilen ürüne eşit kalitede olduğunu gösteren uygun değerlendirmeye, teste, eğer garantiliyse stabilite testine, ve dokümantasyona sahip olması gereklidir. Yeniden çalışma prosedürleri için uygun validasyon yaklaşımı genellikle eş zamanlı validasyondur. Bu, bir protokolün yeniden çalışma prosedürüne, nasıl sürdürülmesi gerektiğine ve beklenen sonuçları belirlemesine izin verir. Eğer yeniden çalışılacak sadece bir seri varsa o zaman seri kabul edilebilir bulunduğundan sonra bir rapor yazılabilir ve serbest bırakılması yapılabilir.
- 14.3.3. Prosedürler oluşturulmuş işlem tarafından üretilen serilerle, yeniden çalışılan her bir serinin safsızlık profilinin karşılaştırmasını sağlamalıdır. Rutin analitik metotlar yeniden çalışılan serinin özelliklerini belirlemede yetersiz kalırsa ek metotlar kullanılabilir.

14.4. Materyallerin ve Solventlerin Yeniden Kazanımı

- 14.4.1. Reaktiflerin, ara mamullerin veya ilaç aktif maddelerinin yeniden kazanımı (örnek: ana sıvıdan veya filtratlardan), yeniden kazanım için onaylı prosedürlerin mevcut olması ve yeniden kazanılan materyallerin amaçlandığı kullanımı için gerekli olan şartlara uyması halinde kabul edilebilir.
- 14.4.2. Diğer onaylı materyaller ile yeniden kullanılmadan veya karıştırılmadan önce solventlerin uygun standartları karşıladığını garanti altına almak amacıyla yeniden kazanım prosedürlerinin kontrol edilmesi ve denetlenmesi şartıyla, solventler aynı işlemle veya farklı işlemlerle yeniden kazanılabilir veya kullanılabilir.
- 14.4.3. Taze ve yeniden kazanılan solventler ve reaktifler, eğer kullanılıyor olduğu tüm üretim işlemlerine uygun olduğu testlerle kanıtlandıysa, bir araya getirilebilir.
- 14.4.4. Yeniden kazanılan solventler, ana sıvılar, ve diğer yeniden kazanılan materyaller uygun bir biçimde raporlanmalıdır.

14.5. İadeler

- 14.5.1. İade edilen ara mamuller veya ilaç aktif maddeleri aynı şekilde tanımlanmalı ve karantinaya alınmalıdır.
- 14.5.2. Eğer iadeleri sırasında veya öncesinde iade edilen ara mamul veya ilaç aktif maddesi veya kaplarının saklanma veya nakledilme koşulları, onların kaliteleri hakkında şüpheye düşürecek

durumdaysa, iade edilen ara mamul veya ilaç aktif maddesinin uygun şekilde yeniden işlenmesi, yeniden çalışılması veya yok edilmesi gerekir.

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

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

15. Şikayetler ve Geri Çekme

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

15.2. Şikayet kayıtları şunları kapsamalıdır:

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

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

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

15.5. 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.

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

16. Fason Üreticiler (Laboratuvarlar Dahil)

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

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

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

16.4. Kontrat, kontratı verene kontratı kabul edenin tesislerini İİU'ya uygunluk açısından ölçmek adına denetleyebilme yetkisi vermelidir.

16.5. Alt sözleşmelere izin verildiği takdirde; kontratı kabul eden, kontratı verenin öncelikli değerlendirmesi ve onayı olmaksızın kendisine kontratla verilen hiçbir işi üçüncü şahıslara devretmemelidir.

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

16.7. Kontrat verenin bilgisi ve onayı olmadan, işlemde, ekipmanda, test metodlarında, spesifikasyonlarda, veya başka bir kontrata dayalı gereklilikte değişiklik yapılmamalıdır.

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

17.1. Uygulanabilirlik

- 17.1.1. Bu bölüm, bir ara mamulü veya ilaç aktif maddesini satan ve/veya elde tutan, yeniden paketleyen, yeniden etiketleyen, etkileyen, dağıtan veya saklayan orijinal üretici harici herhangi bir tarafa uygulanır.
- 17.1.2. Tüm acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler bu talimatnamedeki İİU'ya uymalıdır.

17.2. Dağıtılan İlaç Aktif Maddelerinin ve Ara Mamullerin İzlenebilirliği

- 17.2.1. Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler dağıtımını yaptıkları tüm ilaç aktif maddeleri ve ara mamullerin izlenebilirliğini sağlamalıdır. Tutulması gereken ve mevcut olan dokümanlar şunları kapsamalıdır:
- 17.2.1.1. Orijinal üreticinin tanımı
 - 17.2.1.2. Orijinal üreticinin adresi
 - 17.2.1.3. Satın alma siparişi
 - 17.2.1.4. Yük senedi (Nakliye dokümanı)
 - 17.2.1.5. Alındı belgeleri
 - 17.2.1.6. İlaç aktif maddesi veya ara mamulün adı ve gideceği yer
 - 17.2.1.7. Üreticinin seri numarası
 - 17.2.1.8. Nakliye ve dağıtım kayıtları
 - 17.2.1.9. Tamamen orijinal analiz sertifikası, orijinal üreticinin dahil olmak üzere
 - 17.2.1.10. Yeniden test veya son kullanım tarihi

17.3. Kalite Yönetimi

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

17.4. İlaç Aktif Maddesi ve Ara Mamulleri Yeniden Ambalajlama, Yeniden Etiketleme ve Tutma

- 17.4.1. İlaç aktif maddeleri ve ara mamullerin yeniden paketlenmesi, yeniden etiketlenmesi ve tutulması, ilaç aktif maddesi veya ara mamul tanımının veya saflığının kaybedilmesi veya karışıklığın önlenmesi amacıyla bu talimatnamede belirtildiği üzere uygun İİU kontrolleri altında yapılmalıdır.
- 17.4.2. Yeniden ambalajlama, kontaminasyonu ve çapraz kontaminasyonu engellemek adına uygun çevresel koşullar dahilinde yapılmalıdır.

17.5. Stabilité

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

17.6. Bilgi Transferi

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

- 17.6.2. İlaç aktif maddesi veya ara mamulü müşteriye tedarik eden acente, komisyoncu, distribütör, yeniden ambalajlayan ve etiketleyen ilaç aktif maddesi veya ara mamulün üreticisinin adını ve verdiği seri numaralarını sağlamalıdır.
- 17.6.3. Acente aynı zamanda, istek üzerine yasal otoritelere ilaç aktif maddesi veya ara mamulün üreticisinin kimliğini vermelidir. Orijinal üretici, yetkili acenteleri ile arasındaki yasal ilişkiye bağlı olarak yasal otoritelere ya doğrudan ya da yetkili acenteleri vasıtasıyla yanıt verebilir. (bu bağlamda "yetkili" kelimesi üretici tarafından yetkilendirildiği anlamına gelir.)
- 17.6.6. Bölüm 11.4'de ele alınan analiz sertifikası özel talimatları karşılamalıdır.

17.7. Şikayetlerin ve Geri Çekmelerin İdaresi

- 17.7.1. Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler bölüm 15'de belirtildiği gibi kendilerine iletilen tüm şikayetlerin ve geri çekmelerin kayıtlarını tutmalıdırlar.
- 17.7.2. Eğer durum gereği acentelerin, komisyoncuların, tüccarların, distribütörlerin, yeniden ambalajlayanların ve etiketleyenlerin, daha ileri bir eylemde bulunma kararı almak için orijinal ilaç aktif maddesi veya ara mamulün üreticisiyle söz konusu bir şikayeti değerlendirmeleri gerekiyorsa ya bu ilaç aktif maddesi veya ara mamulü edinmiş olan diğer müşterilerle ya da Bakanlıkla veya ikisiyle de birden temasa geçmelidirler. Şikayet nedeni araştırılmalı ve uygun tarafça rapor edilmelidir.
- 17.7.3. Eğer şikayet orijinal ilaç aktif maddesi veya ara mamul üreticisi ile alakalıysa; acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler tarafından tutulan raporlar orijinal ilaç aktif maddesi veya ara mamul üreticisinden gelen yanıtları da barındırmalıdır. (Sağlanan bilgiler ve tarihi ile birlikte)

17.8. İadelerin İdaresi

- 17.8.1. İadeler bölüm 14.5.3 gereğince idare edilecektir. Acenteler, komisyoncular, tüccarlar, distribütörler, yeniden ambalajlayanlar ve etiketleyenler iade edilen ilaç aktif maddesi veya ara mamullerin raporlarını tutmalıdır.

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

18.1. Genel

- 18.1.1. 18. bölüm önceki bölümlerde yeterince ele alınmayan, doğal veya rekombinant organizmaların kullanıldığı fermantasyon veya hücre kültürü ile üretilen ilaç aktif maddesi veya ara mamuller için belirlenmiş kontrolleri incelemeyi amaçlamaktadır. Bu bölümün tek başına kullanılması amaçlanmamıştır. Genel olarak bu dokümanın diğer bölümlerindeki İÜ 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 yüküktür.
- 18.1.2. "Biyoteknolojik süreç" terimi (biyotek) ilaç aktif maddesi üretmek için rekombinant DNA, hibridoma veya başka bir teknoloji ile üretilen ve değiştirilen organizmaların veya hücrelerin kullanımına işaret eder. Biyoteknolojik süreçlerle üretilen ilaç aktif maddeleri, hakkında belirli talimatların bu bölümde verildiği protein ve polipeptid gibi normalde yüksek moleküler ağırlığı olan maddelerden oluşur. Antibiyotikler, amino asitler, vitaminler ve karbonhidratlar gibi düşük moleküler ağırlığa sahip belirli ilaç aktif maddeleri ayrıca rekombinant DNA teknolojisiyle üretilebilir. Bu tip ilaç aktif maddeleri için kontrol seviyesi, klasik fermantasyonda kullanılanlara benzerdir.
- 18.1.3. "Klasik fermantasyon" terimi ilaç aktif maddesi üretmek için konvansiyonel metotlarla değiştirilen (Örnek: irradyasyon veya kimyasal mutajenez) ve/veya doğada bulunan mikroorganizmaları kullanan

işlemlere atıfta bulunur. "Klasik fermantasyon" ile üretilen ilaç aktif maddeleri normalde antibiyotikler, amino asitler, vitaminler ve karbonhidratlar gibi düşük moleküler ağırlığı olan ürünlerdir.

- 18.1.4. Hücre kültüründen veya fermantasyondan elde edilen ilaç aktif maddeleri veya ara mamullerin üretimi, hücre kültürü veya canlı organizmalardan materyal çıkarılması ve saflaştırılması gibi biyolojik süreçleri kapsar. Fizikokimyasal değişim gibi ek adımların üretim sürecinin bir parçası olduğuna dikkat ediniz. Kullanılan ham maddeler (aracı, tampon bileşenler) mikrobiyolojik kontaminasyonun büyümesi için potansiyel teşkil edebilir.
- 18.1.5. Kaynağa, hazırlık metoduna ve ilaç aktif maddesi veya ara mamulün amaçlanan kullanımına, biyoyükün kontrolüne, viral kontaminasyona, ve/veya endotoksinlere bağlı olarak sürecin uygun safhalarda üretimi ve denetlenmesi gerekli olabilir.
- 18.1.6. Ara mamul ve ilaç aktif maddesi kalitesini güvenceye almak için üretimin tüm safhalarında uygun kontroller oluşturulmalıdır. Bu kılavuzda hücre kültürü/ fermantasyon adımları ile başlarken, önceki adımlar (örnek: hücre bankacılığı) uygun süreç kontrolleri altında yapılmalıdır. Bu kılavuz hücre kültürü/fermantasyonu, bir hücre bankası şişesinin üretimde kullanılmak amacıyla alınmasıyla başlar.
- 18.1.7. Uygun ekipmanlar ve çevresel kontroller kontaminasyon riskini azaltmak amacıyla kullanılmalıdır. Çevresel kalite kabul kriterleri ve denetlemenin frekansı üretimdeki adıma ve üretim koşullarına bağlıdır (açık, kapalı, veya muhafazalı sistemler).
- 18.1.8. Genel olarak, işlem kontrolleri şunları dikkate almalıdır:
- 18.1.8.1. Hücre bankasının bakımı (eğer uygunsa);
 - 18.1.8.2. Kültürün uygun inokülasyonu ve genişlemesi;
 - 18.1.8.3. Fermantasyon/ hücre kültürü esnasında kritik operasyonların kontrolü;
 - 18.1.8.4. Hücre büyümesi, yaşama kabiliyeti (çoğu hücre kültürü işlemi için) ve uygun yerlerde üretkenlik süreçlerinin denetimi;
 - 18.1.8.5. İlaç aktif maddeleri ve ara mamulü kontaminasyondan (özellikle mikrobiyolojik doğaya sahip olan) ve kalite kaybından korunurken, hücreleri, hücreli atıkları ve ortam bileşenleri ayıklayan, toplama ve saflaştırma prosedürü;
 - 18.1.8.6. Üretimin uygun yerlerinde biyoyük ve gerektiğinde endotoksin seviyelerinin izlenmesi; ve
 - 18.1.8.7. Viral güvenlik mevzuları ICH Q5A –“*Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*“ kılavuzunda ele alınmıştır.
- 18.1.9. Uygun olduğu yerlerde, ortam bileşenlerinin ayrılması, konakçı hücre proteinleri, diğer işlemlerle alakalı saf olmama durumları, ürünle alakalı saf olmama durumları ve kontaminantlar gösterilmelidir.

18.2. Hücre Bankasının Bakımı ve Kayıtların Tutulması

- 18.2.1. Hücre bankalarına giriş sadece yetkili personelle kısıtlı olmalıdır.
- 18.2.2. Hücre bankalarına, yaşama kabiliyetini sağlayacak ve kontaminasyonu engelleyecek şekilde dizayn edilen saklama koşulları altında bakılmalıdır.
- 18.2.3. Saklama koşulları ve hücre bankasının ampullerinin kullanım kayıtları tutulmalıdır.
- 18.2.4. Uygun zamanlarda, hücre bankaları kullanıma uygunluğuna karar verilebilmesi için periyodik olarak denetlenmelidir.
- 18.2.5. Hücre bankacılığı hakkında daha bütünsel bir müzakeresi için ICH Q5D “*Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products*“ kılavuzuna göz atınız.

18.3. Hücre Kültürü/Fermantasyon

- 18.3.1. Hücre substratlarının; ortamların, tamponların ve gazların aseptik katılımı gerektiğinde; uygun yerlerde kapalı veya muhafazalı sistemler kullanılmalıdır.

Eğer başlangıçtaki kabın veya devamındaki transferlerin veya eklemelerin (ortam, tamponlar) inokülasyonu açık kaplarda yapıldıysa, kontaminasyon riskini en aza indirmek için kontroller ve prosedürler olmalıdır.

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

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

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

18.3.5. Hücre kültür ekipmanları kullanımdan sonra temizlenmeli ve sterilize edilmelidir. Fermentasyon ekipmanları uygun biçimde temizlenmeli, sanitize veya sterilize edilmelidir.

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

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

18.3.8. Kontaminasyon vakalarının kayıtları tutulmalıdır.

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

18.4. Ürün Toplama, İzolasyon ve Saflaştırma

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

18.4.2. Üreten organizmayı, hücresel atıkları ve medya bileşenlerini ayıran veya etkisiz hale getiren ürün toplama ve saflaştırma prosedürleri (kalitenin azalmasını, kontaminasyonu ve bozulmayı en aza indirerek) ara mamul veya ilaç aktif maddelerinin tutarlı kalitede toplandığını garantileyecek derecede yeterli olmalıdır.

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

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

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

18.5. Virüslerin Giderilmesi/ Etkisiz Hale Getirilmesi Adımları

18.5.1. 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.

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

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

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

19. Klinik Deneylerde Kullanılan İlaç Aktif Maddeleri

19.1. Genel

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

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

19.2. Kalite

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

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

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

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

19.2.5. İşlem ve kalite problemleri değerlendirilmelidir.

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

19.3. Ekipman ve Tesisler

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

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

19.4. Ham Maddelerin Kontrolü

- 19.4.1. Klinik deneylerde kullanılacak olan ilaç aktif maddelerinin üretiminde kullanılan ham maddeler test edilerek değerlendirilmeli veya tedarikçinin analiziyle alınıp tanım testine tabii tutulmalıdır. Eğer bir materyal zararlı olarak tanımlanmışsa, tedarikçinin analizi yeterlidir.
- 19.4.2. Bazı durumlarda, ham maddelerin uygunluğu kullanım öncesi, sadece analitik teste tabii tutulmasındansa ufak çaplı reaksiyonların (Örnek: kullanım testinin) kabul edilebilirliğine dayalı olarak değerlendirilebilir.

19.5. Üretim

- 19.5.1. Klinik deneylerde kullanılan ilaç aktif maddelerinin üretimi laboratuvar defterleriyle, seri kayıtlarıyla veya diğer uygun yöntemlerle dokümanlaştırılmalıdır. Bu dokümanlar, üretim materyallerinin, ekipmanların, işlemlerin ve bilimsel gözlemlerin kullanımı hakkında bilgi içermelidir.
- 19.5.2. Beklenen verim, ticari işlemlerin beklenen verimlerine oranla çok daha çeşitli ve daha az tanımlanmış olabilir. Verim varyasyonlarındaki araştırmalar tahmin edilemez.

19.6. Validasyon

- 19.6.1. Klinik deneylerde kullanılan ilaç aktif maddesi üretiminin işlem validasyonu normalde tek bir ilaç aktif maddesi üretildiğinde veya ilaç aktif maddelerinin geliştirilmesi sırasında süreç değişikliğinin serinin kopyalanmasını zor veya hatalı hale getirdiği durumlarda uygun değildir. Kontrol, kalibrasyon ve uygulanabilen yerlerde, ekipman kalifikasyonu, kombinasyonu bu gelişim safhasındaki ilaç aktif maddesi kalitesini güvence altına alır.
- 19.6.2. İşlem validasyonu; seriler ticari amaçlı üretildiğinde, hatta serilerin pilot üretiminde veya küçük ölçeklerde üretildiği durumlarda bölüm 12'ye uygun olarak yürütülmelidir.

19.7. Değişiklikler

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

19.8. Laboratuvar Kontrolleri

- 19.8.1. Klinik deneylerde kullanılacak ilaç aktif maddesi serisini değerlendirmek için kullanılan analitik metotlar, daha valide edilmemiş olsalar da, bilimsel olarak geçerli olmalıdır.
- 19.8.2. Her seriden alınan yedek numunelerinin tutulmasını sağlayan bir sistem olmalıdır. Bu sistem, uygulamanın onaylanmasından, bitirilmesinden ve üretiminin durdurulmasından sonra uygun bir süre boyunca uygun miktarda her bir saklama numunesinin tutulmasını sağlamalıdır.
- 19.8.3. Bölüm 11.6'da açıklanan son kullanım ve yeniden test tarihleri klinik deneylerde kullanılan ilaç aktif maddeleri için uygulanabilir. Yeni ilaç aktif maddeleri için bölüm 11.6 klinik deneylerin erken safhalarında kullanılmaz.

19.9. Dokümantasyon

- 19.9.1. Klinik deneylerde kullanılacak ilaç aktif maddesi üretimi ve geliştirilmesi sırasında elde edilen verilerin raporlanmasını ve tutulmasını sağlayan bir sistem mevcut olmalıdır.
- 19.9.2. Klinik deneylerde kullanılacak ilaç aktif maddesi serisinin piyasaya salınmasını destekleyen analitik metotların geliştirmesi ve uygulanması uygun şekilde rapor edilmelidir.

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

20. Terimler

Kabul Kriterleri

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

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

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

İlaç Aktif Maddeleri Başlangıç Materyalleri

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

Seri (veya Lot)

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

Seri Numarası (veya Lot numarası)

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

Biyoyük

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

Kalibrasyon

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

Bilgisayar sistemi

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

Bilgisayarlı Sistem

Bir bilgisayar sistemi ile alakalı bir işlem veya operasyon

Kontaminasyon

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

Fason Üretici

Orijinal üretici adına üretim işleminin bir kısmını üstlenen üreticidir. **Kritik**

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

Çapraz-Kontaminasyon

Bir materyalin veya ürünün bir başka materyal veya ürünle kontaminasyonudur.

Sapma

Onaylı bir talimattan veya oluşturulmuş standarttan uzaklaşmaktır. **İlaç**

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

İlaç Maddesi

İlaç aktif maddesine bakınız.

Son Kullanım Tarihi

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

Safsızlık

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

Safsızlık Profili

İlaç aktif maddesi içerisindeki tanımlanmış ve tanımlanmamış safsızlık durumlarının tanımı

İn-proses Kontrolü (İşlem kontrolü)

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

Ara Mamul

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

Lot

Seri'ye bakınız.

Lot Numarası

Seri numarasına bakınız.

İmalat

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

Materyal

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

Ana Likit

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

Ambalajlama Materyali

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

Prosedür

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

İşlem Yardımcıları

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

İşlem Kontrolü

İn-proses kontrolüne bakınız.

Üretim

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

Kalifikasyon

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

Kalite Güvence (KG)

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

Kalite Kontrol (KK)

Şartlara uygunluğun kontrol veya test edilmesidir.

Kalite Birim(ler)i

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

Karantina

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

Ham Madde

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

Referans Standardı, Birincil

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

Referans Standardı, İkincil

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

Yeniden İşleme

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

Yeniden Test Tarihi

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

Yeniden İşleme

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

İmza (İmzalanmış)

İmzalanmış için verilen tanıma bakın.

İmzalanmış (İmza)

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

Solvent

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

Spesifikasyon

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

Validasyon

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

Validasyon Protokolü

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

Verim, Beklenen

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

Verim,Teorik

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